

І.П. Вашека, С.П. Весельський, З.А. Горенко,
О.А. Грінченко, Л.С. Карбовська, М.Ю. Макачук

Вплив аміліну на спектр холатів у жовчі щурів

У гострих дослідах на щурах з канюльованою загальною жовчною протокою досліджено вплив аміліну на рівень секреції жовчі та спектр жовчних кислот у ній. Показано, що амілін, введений підшкірно, у дозі 1 мг/кг, не змінює об'єм секретованої жовчі. При цьому у жовчі збільшується концентрація таурохолевої кислоти, а таурокон'югатів хенодезоксихолевої та дезоксихолевої кислот зменшується, глікохолатів – залишається незмінною, а вільних жовчних кислот зменшується. Такий перерозподіл жовчнокислотного спектра призводить до збільшення коефіцієнта кон'югації. Амілін змінює в секретованій жовчі співвідношення між три- та дигідроксисхолановими кислотами, що призводить до збільшення коефіцієнта гідроксилювання. Це дає підстави стверджувати, що гормон посилює процеси кон'югації і гідроксилювання в гепатоцитах, покращуючи детергентні властивості жовчі, а саме її здатність утримувати холестерин у розчиненому стані. Амілін у найменшій ефективній дозі не змінює концентрацію глюкози в крові щурів.

Ключові слова: амілін, жовчоутворення, таурохолати, глікохолати, вільні жовчні кислоти.

ВСТУП

Родина кальцитонінових пептидів – це група білкових гормонів до яких належить кальцитонін, кальцитонін-генспоріднений пептид (КГСП), аденомедулін та амілін. Відомо, що останній синтезується в β -клітинах підшлункової залози та косекретується з інсуліном у відповідь на підвищення концентрації глюкози в крові [1, 2]. Таким чином, амілін разом з інсуліном та глюкагоном бере участь в підтриманні гомеостазу глюкози [3, 4]. В останні десятиліття в літературі з'явилися праці, які свідчать про ефективність застосування аміліну при лікуванні цукрового діабету [5]. Так, було показано, що у хворих на цукровий діабет гормон зменшує коливання вмісту глюкози в крові впродовж доби та після вживання їжі. Тому нині синтетичний аналог аміліну прамлентид (“Symlin”), використовується в медичній практиці при комплексному лікуванні цукрового діабету. Крім регуляції концентрації глюкози амілін виконує низку інших важливих функцій в організмі людини і тварин. Він може активувати

ренін-ангіотензинову систему, стимулюючи реабсорбцію води та натрію в проксимальних канальцях нирок, і, залежно від дози, чинити як гіпер-, так і гіпотензивний вплив [6, 7, 8, 9]. Важливою функцією аміліну є його вплив на діяльність органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Показано, що він пригнічує моторику ШКТ, гальмує евакуацію шлункового вмісту та подальший транзит хімусу до кишечника [10]. Однак є лише поодинокі дослідження щодо впливу аміліну на діяльність гепатобіліарної системи [11]. Зокрема, Young зі співавт. повідомляють, що амілін пригнічує скорочення жовчного міхура та зменшує об'єм секретованої жовчі у мишей [11]. Наразі залишається практично не вивченим вплив гормону на якісний склад жовчі. Тому метою нашої роботи було дослідити вплив аміліну на рівень секреції жовчі та спектр жовчних кислот у ній.

МЕТОДИКА

Гострі досліди проведені на самцях білих лабораторних щурів масою 200–250 г. Тварини знаходилися на звичайному харчовому

© І.П. Вашека, С.П. Весельський, З.А. Горенко, О.А. Грінченко, Л.С. Карбовська, М.Ю. Макачук

раціоні віварію, а за 18–20 год перед дослідом вони підлягали харчовій депривації з вільним доступом до води. Щоб уникнути похибок в оцінці отриманих результатів, пов'язаних із впливом добового обмінного ритму на холерез, дослідження проводили в один і той самий час доби (10.00–15.00). Оперативне втручання здійснювали під тіопенталовим наркозом (75 мг/кг у 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 підшкірно вводили амелінін (Diabetes Associated Peptide Amide human, «Sigma», США) в дозі 1 мг/кг маси тіла (це найменша ефективна доза гормону [11]), розчинений у фізіологічному розчині з розрахунку об'єму 1 мл/кг. Контролем були досліди із підшкірним введенням тваринам відповідного об'єму фізіологічного розчину. Після ін'єкції амелініну збирали 6 півгодинних порцій жовчі, враховуючи її об'єм (в мікролітрах). У кожній відібраній пробі жовчі методом тонкошарової хроматографії та за допомогою 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 [12].

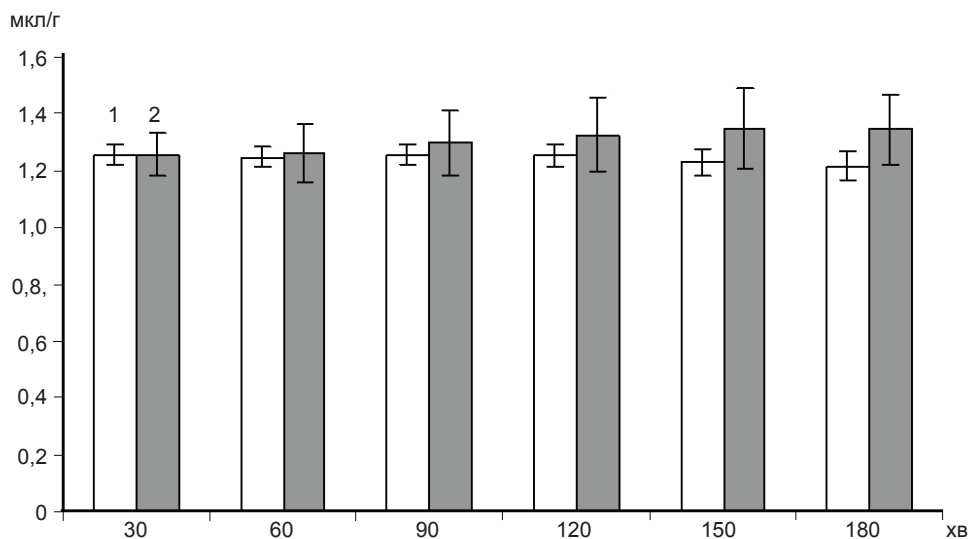
Визначення концентрації глюкози проводили в периферичній капілярній крові щурів, використовуючи глюкометр «Ortium Xceed», на початку досліду (вихідний рівень), через 30 і 60 хв після введення амелініну (дослідна група) або фізіологічного розчину (контрольна).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету прикладних програм Statistica 6.0, використовуючи критерій t Стюдента, 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 амелінін, введений підшкірно, в дозі 1 мг/кг не впливає на рівень холерезу у щурів, оскільки застосування пептиду статично вірогідно не змінювало об'єму секретованої жовчі щодо контролю (рисунок).

Під впливом гормону спостерігалася тенденція до збільшення концентрації ТХК у жовчі щурів, але достовірними ці зміни були



Динаміка секреції жовчі у щурів під впливом амелініну: 1 – контроль (n=15), 2 – амелінін (n=6)

лише в другій – 17,1 % ($P < 0,01$) та третій – 16,4 % ($P < 0,05$) півгодинних пробах (табл. 1). На відміну від ГХК, концентрація ТХДХК і ТДХК достовірно зменшилася в другій половині досліду і була нижчою за показники контролю в четвертій пробі на 10,8 % ($P < 0,05$), в п'ятій на 13,1 % ($P < 0,05$) і в шостій на 16,9 % ($P < 0,01$; див. табл. 1). При дії амліну концентрація як ГХК, так і суміші ТДХК і ТХДХК не змінилася.

Результати хроматографічного аналізу свідчать, що амлін зменшує концентрацію ХК у першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому і шостому півгодинних проміжках ($P < 0,05$; див. табл. 1). Спостерігалось також подібне достовірне зменшення у жовчі і сумарної концентрації ХДХК і ДХК (див. табл. 1).

У жовчі контрольних щурів концентрація як кон'югованих, так і вільних жовчних кислот впродовж досліду зменшується. При дії амліну в перші півтори години значуще збільшуються концентрації кон'югованих холатів, тоді як концентрація вільних жовчних кислот зменшується у порівнянні з контролем. Внаслідок такого перерозподілу жовчних кислот на користь кон'югованих холатів спостерігається збільшення коефіцієнта кон'югації (табл. 2).

Результати наших досліджень показали, що під впливом амліну у жовчі щурів змінюється і співвідношення три- та дигідроксихоланових жовчних кислот (табл. 3). У жовчі контрольних тварин концентрація як три-, так і дигідроксильованих холатів впродовж 3 год спостереження зменшується. При цьому відсоткове співвідношення між цими групами кислот змінюється і становить в першій пробі 73,5:26,5 % а в останній – 75:25 %. Внаслідок таких змін значення коефіцієнта гідроксилування зростає від 2,77 на початку досліду до 3,0 наприкінці (див. табл. 3). Під впливом амліну концентрація тригідроксихоланових жовчних кислот статистично достовірно збільшується в другій та третій півгодинах досліду. Так, якщо в контролі відсоткове співвідношення три- – дигідроксихоланові

жовчні кислоти становило в другій півгодинах 73,9:26,1 %, а в третій – 74:26 %, то після застосування амліну воно було 75,6:24,4 % та 76,7:23,3 % відповідно. Коефіцієнт гідроксилування при цьому збільшився і становив у другі 30 хв спостереження 3,10 і в треті – 3,30 тоді як у контролі – 2,83 та 2,85 відповідно. Крім того, при дії амліну зменшується концентрація дигідроксихоланових жовчних кислот у другій половині досліду. У контролі співвідношення три- – дигідроксихолатами було в четвертій пробі 74,5:25,5 %, в п'ятій – 74,9:25,1 % і в шостій – 75:25 %, а під впливом амліну ці значення становили 77:33 %; 77,2:22,8 %; 76,8:23,2 % відповідно. При цьому коефіцієнт гідроксилування збільшився у четвертій півгодинах досліду до 3,35, в п'ятій – 3,38 і в шостій – 3,31 щодо відповідних зачень у контролі 2,91; 2,98; 3,0. Отже, при дії амліну збільшується коефіцієнт гідроксилування, що свідчить про покращення детергентних властивостей жовчі.

Відомо, що амлін має анорексичний вплив на організм людини і тварин. Зокрема показано, що після його підшкірного введення пригнічується апетит у щурів та зменшується кількість спожитої ними їжі [13, 14]. А результати обстеження хворих на діабет свідчать, що після застосування амліну прискорюється відчуття насичення та зменшується надмірна маса тіла [15]. За даними літератури апетит і відчуття насичення залежать від концентрації глюкози в крові, тому ми дослідили як вона змінюється у щурів при дії амліну [16, 17]. Результати наших досліджень показали, що при введенні амліну цей показник у контрольній і дослідній групах на початку досліду становив $3,38 \pm 0,18$ і $3,24 \pm 0,14$ ммоль/л, через 30 і 60 хв – $2,44 \pm 0,05$; $2,73 \pm 0,10$ і $2,86 \pm 0,25$; $2,95 \pm 0,15$ ммоль/л відповідно. Отже, введення амліну в найменшій ефективній дозі не змінювало концентрацію глюкози в крові.

Нині відомо, що рецептори до амліну представлені не лише в центральній нервовій системі, де вони експресуються в ділянці агеа

postrema і прилеглих ядрах прозорої перетинки, а й в м'язах, нирках, селезінці, ШКТ і печінці [3, 18, 19, 20]. Не існує єдиної думки щодо їхньої локалізації на клітинах печінки.

Так, Коортманс зі співавт. [21] повідомляють, що амелін регулює обмін глюкози в гепатоцитах щурів, зв'язуючись з невідомими рецепторами. Stephens зі співавт. [22] показали, що

Таблиця 1. Вплив амеліну на концентрацію (мг/дл) жовчних кислот у жовчі щурів (M±m)

Жовчні кислоти	Півгодинні проміжки часу	Контроль (n=15)	Амелін (n=6)
Таурохолева кислота	1	176,8±5,06	185,1±5,95
	2	177,1±4,72	207,4±5,80**
	3	173,7±4,21	202,1±5,86**
	4	168,6±4,36	184,6±6,81
	5	164,8±4,27	171,3±5,25
	6	160,2±4,25	161,1±5,60
Таурохенодезоксихолева і тауродезоксихолева кислота	1	87,2±2,58	89,0±4,74
	2	86,1±2,42	91,0±4,47
	3	84,8±2,26	81,4±2,33
	4	81,4±2,23	72,6±2,02*
	5	77,9±2,44	67,7±1,62*
	6	75,1±2,51	62,4±2,29**
Глікохолева кислота	1	141,0±4,98	135,4±5,16
	2	140,4±3,80	150,9±5,23
	3	139,4±3,59	145,1±5,87
	4	135,0±3,71	134,2±3,73
	5	130,9±3,78	126,6±4,52
	6	127,0±4,09	106,1±3,30
Глікохенодезоксихолева і глікодезоксихолева	1	24,9±2,32	23,8±2,63
	2	23,8±1,88	22,7±1,95
	3	23,7±1,65	21,6±2,03
	4	22,0±1,49	20,3±1,95
	5	20,4±1,40	18,2±1,36
	6	20,0±1,63	15,9±0,83
Холева кислота	1	28,3±1,81	21,5±1,56*
	2	29,4±1,55	21,7±2,68*
	3	26,2±1,49	20,0±2,13*
	4	25,8±1,44	19,7±1,67*
	5	23,5±1,45	18,3±1,27*
	6	22,9±1,29	17,8±1,09*
Хенодезоксихолева і дезоксихолева	1	11,0±0,62	8,83±0,64*
	2	11,1±0,49	8,98±1,83*
	3	10,5±0,58	8,48±0,54*
	4	9,60±0,35	8,14±0,43*
	5	8,90±0,26	7,64±0,44*
	6	8,30±0,48	7,58±0,35

Примітки. Тут і в табл. 2 і 3. *P<0,05; **P<0,01 щодо контролю.

Таблиця 2. Зміни коефіцієнта кон'югації під впливом аміліну (M±m)

Показник	Півгодинні проміжки часу	Контроль (n=15)	Амілін(n=6)
Сумарна концентрація кон'югованих жовчних кислот, мг/дл	1	415,1±9,45	433,3±16,4
	2	417,4±7,95	471,9±15,8**
	3	413,6±8,01	450,2±14,3*
	4	411,0±11,7	411,8±11,9
	5	397,9±11,5	383,8±10,2
	6	386,3±11,8	345,6±10,6
Сумарна концентрація вільних жовчних кислот, мг/дл	1	39,1±2,49	31,1±2,24*
	2	39,2±2,01	30,7±3,04*
	3	37,2±2,01	28,4±2,66*
	4	34,8±1,88	27,9±2,05*
	5	32,2±1,68	25,9±1,67*
	6	31,2±1,69	25,3±1,42*
Коефіцієнт кон'югації	1	10,6	13,9
	2	10,6	15,4
	3	11,1	15,9
	4	11,8	14,8
	5	12,4	14,8
	6	12,4	13,7

Таблиця 3. Зміни коефіцієнта гідроксилування під впливом аміліну (M±m)

Показник	Півгодинні проміжки часу	Контроль(n=15)	Амілін(n=6)
Сумарна концентрація тригідроксихоланових жовчних кислот, мг/дл	1	344,6±7,35	342,0±9,72
	2	342,4±5,98	380,0±7,82*
	3	337,1±5,42	367,2±9,08*
	4	328,4±5,47	338,6±9,52
	5	319,1±5,41	316,2±7,65
	6	310,1±5,78	285,0±8,40*
Сумарна концентрація дигідроксихоланових жовчних кислот, мг/дл	1	124,1±3,43	122,4±6,23
	2	120,7±2,70	122,6±5,66
	3	118,2±1,97	111,4±3,60
	4	112,5±2,09	101,1±2,90**
	5	107±2,21	93,6±2,87**
	6	103,4±2,15	86,0±2,88***
Коефіцієнт гідроксилування	1	2,77	2,79
	2	2,83	3,10
	3	2,85	3,30
	4	2,91	3,35
	5	2,98	3,38
	6	3,0	3,31

рецептори до гормону відсутні на гепатоцитах і локалізовані на непаренхімних клітинах печінки щурів. Однак вони суперечать даним Houslay зі співавторів. [23], які в досліджах на ізольованих гепатоцитах щурів з'ясували, що амелін, зв'язуючись з мембранними рецепторами, підвищує вміст внутрішньоклітинного цАМФ. Тому ми можемо припускати можливість існування різних механізмів дії гормону. Відомо, що на базолатеральній мембрані гепатоцитів наявний транспортер жовчних кислот NTCP, який має високу спорідненість до таурохолатів і є чутливим до коливання внутрішньоклітинного вмісту цАМФ [24]. Так, якщо амелін зв'язується з власними рецепторами на гепатоцитах і підвищує цей показник, можна припускати, що гормон активує базолатеральний транспортер NTCP і забезпечує перенесення таурохолевої кислоти з крові до гепатоцита. Крім того, на каналікулярній мембрані розташовані транспортери кон'югованих жовчних кислот – Mdr2 і BSEP, які мають високу спорідненість до кон'югованих з таурином жовчних кислот і також чутливі до коливань внутрішньоклітинного вмісту цАМФ [25, 26]. Зважаючи на це ми можемо припускати, що амелін, зв'язуючись з власними рецепторами, посилює як перенесення таурохолевої кислоти з синусоїда в гепатоцит, так і її транспорт у жовч.

Крім безпосередньої дії на гепатоцити через власні рецептори, амелін може опосередковано впливати на зовнішньосекреторну функцію печінки. Відомо що цей гормон є представником родини кальцитонінових пептидів, до якої належать кальцитонін, КГСП та адреномедулін. За даними літератури, всі гормони кальцитонінової родини мають власні рецептори і проявляють перехресну реактивність між собою та власними рецепторами [19, 27, 28, 29, 30]. Результати наших досліджень свідчать, що при дії амеліну зменшується концентрація вільних жовчних кислот у жовчі. У наших попередніх працях було показано, що під впливом кальцитоніну цей показник також знижується [31]. Тому ми

можемо припустити, що амелін може впливати на концентрацію вільних жовчних кислот, взаємодіючи з кальцитоніновими рецепторами C1b, які локалізовані на гепатоцитах [29, 32]. Крім того, за даними літератури, амелін має найвищу спорідненість з рецепторами КГСП, які також наявні на клітинах печінки [9, 18, 19, 33]. До того ж, рецептори до амеліну локалізовані в центральній нервовій системі, зокрема, в ділянці *area postrema* та прилеглих ядрах прозорої перетинки, що вказує на можливість залучення центральних механізмів до реалізації ефектів кальцитоніну на рівні цілісного організму [11, 18].

ВИСНОВКИ

1. Амелін, застосований підшкірно в дозі 1 мг/кг, не впливає на рівень холерезу у щурів.
2. При дії амеліну збільшується концентрація таурохолевої кислоти, а таурокон'югатів хенодезоксихолевої та дезоксихолевої кислот зменшується.
3. Під впливом амеліну в жовчі зменшується концентрація вільних жовчних кислот, а глікохолатів залишається незмінною.
4. Амелін покращує детергентні властивості жовчі, посилюючи кон'югацію та гідроксилування холанових кислот.
5. Амелін за найменшої ефективної дози не змінює концентрацію глюкози в крові щурів.

И.П. Вашека, С.П. Весельский, З.А. Горенко, О.А. Гринченко, Л.С. Карбовская, Н.Е. Макаrchук

ВЛИЯНИЕ АМИЛИНА НА СПЕКТР ХОЛАТОВ В ЖЕЛЧИ КРЫС

В острых опытах на крысах с канюлированным общим желчным протоком изучали влияние амилина на уровень секреции желчи и спектр желчных кислот в ней. Показано, что амилин, введенный подкожно в дозе 1 мг/кг, не влияет на объем секретируемой желчи. При этом в желчи увеличивается концентрация таурохолевой кислоты, а таурокоњюгатов хенодезоксихолевої и дезоксихолевої кислот уменьшается, тогда как гликохолатов остается неизменной, а свободных желчных кислот уменьшается. Такое перераспределение желчнокислотного спектра приводит к увеличению коэффициента конъюгации. Амилин изменяет в секретируемой желчи соотношение между

три- и дигидроксихолановыми кислотами, что приводит к увеличению коэффициента гидроксирования. Это даёт основания утверждать, что этот гормонин влияет на процессы конъюгации и гидроксирования холановых кислот в гепатоцитах, улучшая детергентные свойства желчи, а именно ее способность удерживать холестерин в растворенном состоянии. Амилин в наименьшей эффективной дозе не изменяет концентрацию глюкозы в крови крыс.

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

**I.P.Vasheka, S.P.Veselsky, Z.A.Gorenko,
O.A.Grinchenko, L.S.Karbovska, M.Y.Makarchuk**

THE INFLUENCE OF AMYLIN ON THE BILE ACID SPECTRUM IN RATS

In acute experiments on the rats with cannulated common biliary duct, the influence of amylin on the level of bile secretion and bile acids spectrum was investigated. It was shown that subcutaneous administration of amylin at the dose 1 mg/kg body weight doesn't affect the volume of secreted bile. Under these conditions, the concentration of taurocholic acid was increased and the concentration of tauroconjugates of chenodeoxycholic and deoxycholic acids was decreased in the bile. At the same time, the concentration of glycocholates remained constant and of unconjugated bile acids was decreased. This redistribution of bile acids spectrum leads to an increase in the coefficient of conjugation. Amylin changes the ratio of tryglydroxy- and dyglydroxycholates in secreted bile leading to an increase in the coefficient of hydroxylation. These results suggest that amylin enhances the processes of conjugation and hydroxylation of bile acids in hepatocytes that results in improvement of detergent properties of the bile, particularly, the ability of the bile to maintain the cholesterol in dissolved state. At the lowest effective dose, amylin does not alter the concentration of glucose in the blood.

Key words: amylin, bile formation, taurocholates, glycocholates, unconjugated bile acids.

Taras Shevchenko National University, Kyiv, Ukraine

REFERENCES

- Otrebska D. Amylin – new peptide from B-cells of pancreatic islets. *Pol Arch Med Wewn.* 1993 Jun; 89(6):507-511.
- Wookey P, Xuereb L, Tikellis C, Cooper M. Amylin in the periphery. *Scientif World J.* 2003 Mar 24;24(3):163-175.
- Beaumont K, Pittner R, Moore C, Wolfe-Lopez D, Prickett K, Young A, Rink T. Regulation of muscle glycogen metabolism by CGRP and amylin: CGRP receptors not involved. *Br J Pharm.* 1995 July;115(5):713-715.
- Moreno P, Acitores A, Gutierrez-Rojas I, Nuche-Berengue B, El Assar M, Rodriguez-Manas L, Gomis R, Valverde I, Visa M, Malaisse W, Novials A, Gonzalez N, Villanueva-Penacarrillo M. Amylin effect in extrapancreatic tissues

- participating in glucose homeostasis, in normal, insulin-resistant and type 2 diabetic state. *Peptides.* 2011 Oct; 32(10):2077-2085.
- Grunberger G. Novel therapies for the management of type 2 diabetes mellitus: Part 1. Pramlintide and bromocriptine-QR. *J. Diabet.* 2013; 5:110-117.
- Haynes J, Hodgson W, Cooper M. Rat amylin mediates a pressor response in the anaesthetised rat: implications for the association between hypertension and diabetes mellitus. *Diabetolog.* 1997 Mar; 40(3):256-261.
- Yong A, Rink T, Wang M. Dose response characteristics for the hyperglycemic, hypercalcemic, hypotensive and hypocalcemic actions of amylin and calcitonin gene-related peptide-I (CGRP-alpha) in the fasted, anaesthetized rat. *Life Scien.* 1993; 52(27):1717-1726.
- Vine W, Smith P, LaChappell R, Blasé E, Young A. Effects of rat amylin on renal function in the rat. *Horm Metab Res.* 1998 Aug; 30(8):518-522.
- Zhu G, Dudley D, Saltiel A. Amylin increases cyclic AMP formation in L6 myocytes through calcitonin gene-related peptide receptors. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991 Jun 14; 177(2):771-776.
- Gedulin B, Jodka C, Herrmann K, Young A. Role of endogenous amylin in glucagon secretion and gastric emptying in rats demonstrated with the selective antagonist AC187. *Regul Pept.* 2006 Dec 10;137(3):121-127.
- Young A. Amylin. *Pharm.* 2005; 52:229-234.
- SU 1624322 A1 copyright certificate description No. 4411066/14 IPC G 01 N 33/50 A method for determination of bile acids in biological liquid Veselsky S.P., Lyashenko P.S., Lukyanenko I.A. [in Russian]
- Potes C, Lutz T. Brainstem mechanisms of amylin-induced anorexia. *Physiol Behav.* 2010 Jul 14; 100(5):511-518.
- Potes C, Turek V, Cole R, Vu C, Roland B, Roth J, Riediger T, Lutz T. Noradrenergic neurons of the area postrema mediate amylin's hypophagic action. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010 Aug; 299(2):623-631.
- Hermann K, Frias J, Edelman S, Lutz K, Shan K, Chen S, Maggs D, Kolterman O. Pramlintide improved measures of glycemic control and body weight in patients with type 1 diabetes mellitus undergoing continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Postgrad Med.* 2013 May; 125(3):136-144.
- Pan J, Berdanier C. Dietary fat saturation affects glucose metabolism without affecting insulin receptor number and affinity in adipocytes from BHE rats 1. *J Nutr.* 1991 Dec 20; 121:1811-1819.
- Teff K, Petrova M, Havel P, Townsend R. 48-h-Glucose infusion in humans: effect on hormonal responses, hunger and food intake. *Physiol Behav.* 2007 Apr 23; 90(5):733-743.
- Bhagal R, Smith D, Bloom S. Investigation and characterization of binding sites for islet amyloid polypeptide in rat membranes. *Endocrinol.* 1992 Feb;130(2):906-913.
- Chantry A, Leighton B, Day A. Cross-reactivity of amylin with calcitonin-gene-related peptide binding sites in rat liver and skeletal muscle membranes. *Biochem J.* 1991; 277:139-143.

20. Cherrington N, Hartley D, Li N, Johnson D, Klaassen C. Organ distribution of multidrug resistance proteins 1,2, and 3 (Mrp1, 2 and 3) mRNA and hepatic induction of Mrp3 by constitutive androstane receptor activators in rats. *J Pharm Experiment Therapeutic*. 2002;30(1):97-104.
21. Koopmans S, Mansfeld A, Jansz H, Krans H, Radder J, Frolich M, Boer S, Kreutter D, Andrews G, Maassen J. Amylin-induced in vivo insulin resistance in conscious rats: the liver is more sensitive to amylin than peripheral tissues. *Diabetolog*. 1991; 34(4):218-224.
22. Stephens T, Heath W, Hermeling R. Presence of liver CGRP/Amylin receptors in only nonparenchymal cells and absence of direct regulation of rat liver glucose metabolism by CGRP/Amylin. *Diabetes*. 1991 Mar; 40:395-400.
23. Houslay M, Morris N, Savage A, Marker A, Bushfield M. Regulation of hepatocyte adenylate cyclase by amylin and CGRP: a single receptor displaying apparent negative cooperatively towards CGRP and simple saturation of kinetics for amylin, a requirement for phosphodiesterase inhibition to observe elevated hepatocyte cyclic AMP levels and the phosphorylation of Gi-2. *J Cel Biochem*. 1994; 55:66-82.
24. Hagenbuch B, Meier P. Molecular cloning, chromosomal localization, and functional characterization of a human liver Na⁺/bile acid cotransporter. *J Clin Invest*. 1994 Mar;93(3):1326-1331.
25. Kusters A, Karpen S. Bile acid transporters in health and disease. *Xenobiotic*. 2008;38(7-8):1043-1071.
26. Misra S, Varticovski L, Arias I. Mechanisms by which cAMP increases bile secretion in rat liver and canalicular membrane vesicles. *AJP – Gastrointest. Liver Physiol*. 2003 Apr 17; 285:316-324.
27. Cornish J, Callon K, Bava U, Kamona S, Cooper G, Reid I. Effects of calcitonin, amylin and calcitonin gene-related peptide on osteoclast development. *Bone*. 2001 Aug; 29(2):162-168.
28. Naot D, Cornish J. The role of peptides and receptors of the calcitonin family in the regulation of bone metabolism. *Bone*. 2008 Nov; 43(5):813-818.
29. 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; 54:233-246.
30. Muff R, Born W, Fischer J. Calcitonin, calcitonin gene-related peptide, adrenomedullin and amylin: homologous peptides, separate receptors and overlapping biological actions. *Diabetolog*. 1991 Apr; 34(4):218-224.
31. Горенко З.А, Карбовська Л.С, Вашека І.П, Весельський С.П. Вплив кальцитоніну на зовнішньосекреторну функцію печінки у щурів. *Фізіол журн*. 2011;57(3):40-48.// Gorenko Z.A, Karbovska L.S, Vascheka I.P, Veselsky S.P. The influence of calcitonin on the liver bile formation function in rats *Fiziol Zh*. 2011;57(3):40-48. [in Ukrainian]
32. 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 Sept 27; 331(1-2):15-18.
33. Morishita T, Yamaguchi A, Fujita T, Chiba T. Activation of adenylate cyclase by islet amyloid polypeptide with COOH-terminal amide via calcitonin gene-related peptide receptors on rat liver plasma membranes. *Diabetes*. 1990 Jul; 39(7):875-877.

Київ. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка
E-mail: iryn4ik4@yandex.ua

Матеріал надійшов
до редакції 13.11.2013