

DOI: 10.32999/ksu2524-0838/2021-31-5

УДК 612.3

Луцаїна І.С.<sup>1</sup>, Ляшевич А.М.<sup>1</sup>, Весельський С.П.<sup>2</sup>

## ВПЛИВ ТЕСТОСТЕРОНУ НА ЖОВЧНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЖОВЧІ САМИЦЬ ЩУРІВ

<sup>1</sup>Житомирський державний університет імені Івана Франка, м. Житомир, Україна

<sup>2</sup>Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна,  
chernuhairina17@gmail.com

Дослідження статевих відмінностей у регуляції жовчносекреторної функції печінки розглядається як один із напрямків у гепатології. Адже печінка відіграє роль посередника в ряді системних впливів статевих гормонів на організм і є ключовим органом їх обміну. Зокрема, співвідношення між концентрацією статевих гормонів може визначати направленість фізіологічних процесів та можливі їх порушення. Стероїдні гормони вважаються одними з ланцюгів тих ефекторних механізмів, за допомогою яких забезпечується гомеостаз та відбуваються процеси проліферації, диференціації та росту тканин. Ефекти андрогенів на секрецію холатів лишаються недостатньо вивченими. З огляду на значні міжстатеві відмінності в жовчоутворенні та жовчовиділенні метою роботи стало дослідження ролі тестостерону в регуляції жовчносекреторної функції печінки самиць щурів. Під час дослідження були використані фізіологічні методи (оперативне втручання, канюлювання жовчних проток, реєстрація динаміки виділення жовчі); біохімічні методи (розділення за допомогою тонкошарової хроматографії основних органічних складових жовчі (жовчних кислот і ліпідів (холестерол, етери холестеролу, фосфоліпіди, тригліцериди, вільні жирні кислоти)) з попередньою диференціальною їх екстракцією та подальшою кількісною денситометричною оцінкою окремих компонентів цієї біорідини на хроматограмах; методи математичної статистики (використання пакету програм Statistica 5.0). Під впливом тестостерону підвищувалася холесекреція у самиць щурів. Тестостерон збільшував концентрації таурохолевої, таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої та глікохолевої кислот. Натомість, вміст глікохенодезоксихолевої і глікодезоксихолевої кислот при дії тестостерону суттєво зменшувався, а концентрація вільних жовчних кислот – холевої, хенодезоксихолевої та дезоксихолевої кислот збільшувалася. Оскільки під впливом внутрішньопортального введення тестостерону самицям щурів вміст таурохолату і глікохолату збільшувався, це свідчить про зростання ефективності процесів, які забезпечують кон'югацію і трансформацію жовчних кислот в печінці цих тварин.

**Ключові слова:** тестостерон пропіонат, холати, вільні жовчні кислоти, кон'юговані жовчні кислоти, печінка.

Lupaina I.S., Liashevych A.M., Veselsky S.P.

### EFFECTS OF TESTOSTERONE ON BILE ACID COMPOSITION OF BILE RATS

The study of sexual differences in the regulation of biliary secretory function of the liver is considered as one of the areas in hepatology. After all, the liver plays a role in mediating a number of systemic effects of sex hormones on the body and is a key organ of their metabolism. In particular, the correlation between the concentrations of sex hormones can determine the direction of physiological processes and their possible violations. Since hormones of a steroidal nature are considered to be one of the chains of effector mechanisms by which homeostasis is provided and

*processes of tissue proliferation, differentiation and growth occur, the correlation between the concentrations of steroid hormones can determine the direction of physiological processes and their possible disorders. The effects of androgens on cholate secretion remain poorly studied. Given the significant intersex differences in bile formation and bile secretion, the purpose of the study was to investigate the role of testosterone in the regulation of bile secretory function of the liver of female rats. During the study, physiological methods were used (surgery, cannulation of the bile ducts, registration of the dynamics of bile secretion); biochemical methods (separation by thin layer chromatography of the main organic components of bile (bile acids and lipids (cholesterol, cholesterol esters, phospholipids, triglycerides, free fatty acids)) with their preliminary differential extraction and subsequent quantitative densitometric evaluation of individual components of this bioliquid on chromatograms; methods of mathematical statistics (using the software package Statistica 5.0). Cholic secretion in female rats increased under the influence of testosterone. Testosterone increased the concentrations of taurocholic, taurochenodeoxycholic and taurodeoxycholic and glycocholic acids. Instead, the content of glycochenodeoxycholic and glycodeoxycholic acids under the action of testosterone decreased significantly, and the concentration of free bile acids - cholic, chenodeoxycholic and deoxycholic acids increased. As the content of taurocholate and glycocholate increased in female rats under the influence of intraportal testosterone, this indicates an increase in the efficiency of the processes that provide conjugation and transformation of bile acids in the liver of these animals.*

**Key words:** testosterone propionate, cholates, free bile acids, conjugated bile acids, liver.

## ВСТУП

Жовчні кислоти контролюють безліч фізіологічних функцій, серед яких гомеостаз ліпідів, метаболізм глюкози та енергії [6, 11, 13]. Збільшення кількості жовчних кислот та зміна складу їх пулу призводять до патогенезу метаболічних захворювань [18].

З'ясовано, що печінка та репродуктивна система взаємодіють між собою. Статеві стероїди впливають на печінковий метаболізм, а печінка у свою чергу є органом їх інактивації [9]. Організм чоловіка і жінки відрізняються один від одного як на генетичному, так і на метаболічному та органному рівнях [4]. Відповідно і концентрація статевих гормонів у них різна. Зміни рівня тестостерону застосовуються при дослідженні причин зниженої секреції андрогенів у чоловіків і гіперандрогенії у жінок [1]. Слід зазначити, що андрогени можуть перетворюватися в естрогени, які необхідні для функціонування жіночого організму [16, 17].

Дослідження показують, що жовчокам'яна хвороба частіше виникає в жінок ніж у чоловіків. Європейцям притаманне утворення жовчних каменів холестеролової природи. Збільшує ризик виникнення холестеролових жовчних каменів у жінок фізіологічне підвищення концентрації естрогенів, яке можна спостерігати під час вагітності, застосування гормональних контрацептивів, гормон-замісної терапії в постменопаузі. Все це призводить до посиленого виділення холестеролу гепатоцитами, а в подальшому перенасичення ним жовчі. Серед чоловіків також зростає кількість патологій гепато-біліарної системи. Причинами їх виникнення є особливості харчування та екзогенні фактори. Цікаво, що вживання етанолу збільшує густину рецепторів естрогенів у клітинах печінки, що вважають як механізм фемінізації й розвитку патологій гепато-біліарної системи при алкоголізмі [2, 8, 14, 15].

Відомо, що неалкогольна жирова хвороба печінки частіше зустрічається в чоловіків, ніж у жінок. Тому, існує гіпотеза, що статеві гормони відіграють певну роль у її розвитку. Найчастіше дане захворювання зустрічається в чоловіків з гіпогонадизмом, а також у жінок після менопаузи [12]. Стеатоз печінки, основний прояв метаболічного синдрому, пов'язаний з дисбалансом між утворенням і розщепленням ліпідів, виробленням глюкози і катаболізмом, а також синтезом і секрецією холестерину. Холестерин входить до структури мембран, діє як

молекула-попередник у синтезі вітаміну D, стероїдних гормонів, також є складовою жовчних кислот [10, 15].

Епідеміологічні та клінічні дослідження показують статеву різницю у поширеності жирової хвороби печінки та припускають, що статеві гормони можуть відігравати життєво важливу роль у регулюванні стеатозу печінки [8]. Останні дослідження показали, що низький рівень тестостерону в сироватці крові асоціюється з підвищеним ризиком розвитку стеатозу печінки, але механізми, що опосередковують цей процес, до кінця не з'ясовані [7, 9].

Відомо, що в самців і самиць щурів співвідношення статевих гормонів та рецепторів до їх істотно відрізняється, зокрема і за рівнем ендogenousного тестостерону. Це обумовлює в цілому певну специфіку перебігу фізіолого-біохімічних процесів у їх організмах, включаючи відтворення функцій шлунково-кишкового тракту. Тому, особливо цікаво дослідити вплив зміни концентрації тестостерону за рахунок його екзогенного введення на одну з функцій печінки в системі травлення, а саме зовнішньосекреторну.

**Мета роботи** – дослідження ролі тестостерону в регуляції жовчносекреторної функції печінки самиць щурів.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліджували вплив тестостерону на жовчносекреторну функцію печінки на щурах самицях (0,18-0,23 кг, n = 9). Для дослідів використовувалися нелінійні щури самиці одного віку. Перед оперативним втручанням тварин піддавали харчовій депривації, але при цьому вони мали вільний доступ до води. Для наркотизації щурів під час гострого досліду використовували тіопентал натрію (ВАТ “Київмедпрепарат”, Україна) у дозі 60 мг/кг маси тіла тварини внутрішньоочередно. Експерименти над тваринами виконували з дотриманням вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин та Закону України № 3447 IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Лапаротомію здійснювали пошарово розрізаючи шкіру по білій лінії, підшкірну клітковину та очеревину, знаходили гепато-дуоденальну зв'язку і підводили під жовчну протоку три лігатури, а згодом у відпрепаровану протоку через невеликий надріз її стінки вводили тонкий металевий зонд. За допомогою зонда в порожнину жовчної протоки вводили порожнисту пластикову канюлю, яку сполучали зі скляною мікропіпеткою. Таким чином, ми змогли вимірювати об'єм печінкового секрету та здійснювати забір жовчі за визначений термін часу. Для підтримки постійної температури тіла щура та запобігання пересиханню розітнутої черевної порожнини, стягували лігатурами протилежні стінки черевної порожнини, а на поверхню рани накладали марлеву серветку, змочену фізіологічним розчином. Після операції 20 хвилин відбувалася стабілізація стану тварини і тільки через 30 хвилин після канюлювання жовчної протоки починали здійснювати ресстрацію об'єму жовчі. Здійснювали забір вісімнадцять 10-ти хвилинних проб за 3 години гострого досліду. Перші три 10-ти хвилинні проби жовчі відбирали для визначення індивідуального рівня холесекреції для кожної тварини. Згодом експериментальній групі тварин вводили тестостерон пропіонат (фірма «Фармак», Україна) внутрішньопортально у дозі 700 мкг на кг маси тіла щура (з розрахунком об'єму препарату – 1 мл/кг), а контрольній групі – фізіологічний розчин (1 мл/кг), потім збирали наступні 5 півгодинних проб жовчі.

Визначали концентрації жовчних кислот в півгодинних пробах жовчі за допомогою тонкошарової хроматографічної методики [3]. Експериментальні дані статистично обробляли за допомогою пакету програм STATISTICA 5.0 з використанням критеріїв t-Стьюдента при нормальному розподілі, який оцінювали за допомогою тесту Шапіро-Вілка. Статистично значущими вважали відмінності при  $P \leq 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення впливу тестостерону на вміст холатів у жовчі надає змогу встановити основні ланки жовчоутворення, на які цей гормон виявляє свою регуляторну дію. Тому, доречно дослідити відмінності в перебігу фізіолого-біохімічних процесів у печінці самців та самиць

щурів на одну і ту ж саму дозу гормону, що значною мірою обумовлено суттєвою відмінністю в тварин різної статі як рівня ендogenous тестостерону, так і експресії відповідних рецепторів у різних тканинах, у тому числі й у печінці.

У самиць щурів, внутрішньопортальне введення тестостерону пропіонату (700 мкг/кг) зумовило суттєві зміни в динаміці секреції жовчі. Під впливом гормону в самиць спостерігалось посилення холесекреції, а саме після 1,5 год як ввели досліджуваний гормон. Стимулюючий ефект гормону підсилюється в останніх півгодинних проміжках експерименту. В передостанньому 30 хв проміжку середня об'ємна швидкість секреції жовчі зросла до  $0,8 \pm 0,1$  мкл/хв·г<sub>печінки</sub>, тобто на 67,3% ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками контрольної групи тварин, а в останньому збільшилась на 77,1% ( $p < 0,01$ ), тобто до  $0,8 \pm 0,2$  мкл/хв·г<sub>печінки</sub>.

Секреція жовчі є результатом значної кількості метаболічних реакцій, що, перш за все, відбуваються в клітинах печінки. Провідними метаболічними процесами, які забезпечують утворення жовчі, є синтез та біотрансформація органічних її компонентів. Слід зазначити, що для підтримання фізіологічного співвідношення основних компонентів жовчі процеси, які відбуваються у печінці підлягають складній нейрогуморальній регуляції із залученням широкого спектру гормонів як регуляторних чинників.

У гострих дослідах на щурах самицях із канюльованою жовчною протокою, після внутрішньопортально введення тестостерону пропіонату (700 мкг/кг) спостерігалось збільшення концентрацій трьох фракцій кон'югованих жовчних кислот із чотирьох порівняно з показниками контрольної групи тварин (Табл. 1).

Таблиця 1

**Концентрація кон'югованих жовчних кислот (мг%) у жовчі самиць щурів у контролі (n = 11) та після внутрішньопортального введення тестостерону пропіонату (n = 9) (700 мкг/кг), M±m**

Проби жовчі	Група щурів (серія)	Фракції кон'югованих жовчних кислот			
		Таурохолева кислота	Таурохенодезоксиколева+Тауродезоксиколева кислоти	Глікохолева кислота	Глікохенодезоксиколева+Глікодезоксиколева кислоти
1	Контроль	177,0 ± 17,6	97,8 ± 19,3	91,3 ± 20,6	35,4 ± 5,3
	Тестостерон	169,8 ± 8,3	97,1 ± 5,7	79,9 ± 9,9	30,4 ± 1,4
Внутрішньопортальне введення розчинника або тестостерону пропіонату					
2	Контроль	175,5 ± 13,5	98,1 ± 17,2	91,4 ± 16,8	35,1 ± 5,1
	Тестостерон	180,5 ± 10,3	102,6 ± 6,5	94,5 ± 12,7	25,7 ± 0,9*
3	Контроль	170,7 ± 14,0	96,0 ± 15,9	89,3 ± 15,6	33,2 ± 5,0
	Тестостерон	190,0 ± 11,7	113,3 ± 10,0	105,9 ± 15,9	33,1 ± 1,4
4	Контроль	165,3 ± 14,0	94,3 ± 14,2	84,3 ± 16,6	31,4 ± 4,2
	Тестостерон	202,5 ± 21,6*	121,4 ± 14,6*	123,3 ± 20,0*	33,3 ± 5,0
5	Контроль	162,1 ± 14,1	92,7 ± 15,4	80,1 ± 14,2	28,7 ± 4,4
	Тестостерон	197,7 ± 20,7*	113,9 ± 11,7	109,4 ± 17,8*	31,5 ± 2,6
6	Контроль	158,7 ± 13,5	89,5 ± 14,5	76,7 ± 12,6	26,2 ± 4,1
	Тестостерон	179,8 ± 17,3	100,6 ± 7,5	89,5 ± 14,5	26,7 ± 1,4

Примітка: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  – порівняно з контролем

Слід зазначити, що статистично достовірні зміни відбулись у концентрації таурохолевої кислоти, після 1-1,5 год як ввели досліджуваний гормон, рівень її збільшився на 22,5% ( $p < 0,05$ ) і 21,9% ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем. Щодо суміші

таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої кислот, то тут спостерігали статистичне їх збільшення на 29% ( $p < 0,05$ ) лише в четвертій пробі жовчі, тобто після 1 год як було введено тестостерон. Концентрація глікохолевої кислоти істотно збільшилася теж після 1-1,5 год як ввели досліджуваний гормон, а саме на 46% ( $p < 0,01$ ) і 37% ( $p < 0,05$ ) відповідно показників контрольної групи тварин. Поряд з цим, концентрація суміші глікохенодезоксихолевої і глікодезоксихолевої кислот статистично значимо зменшується на 27% ( $p < 0,05$ ) відразу після введення тестостерону, тобто в другій півгодинній пробі жовчі (Табл. 1).

Кон'югація жовчних кислот у клітинах печінки є одним із етапів біологічної трансформації, яка використовується печінкою вимушено для детоксикації певних речовин ендогенного та екзогенного походження. Відомо, що холева і хенодезоксихолева кислоти належать до так званих первинних жовчних кислот. Зміни їх концентрацій у жовчі можуть вказувати на перебіг процесів їх синтезу із холестеролу.

В умовах нашого експерименту, під впливом екзогенного тестостерону в самиць щурів, концентрація вільних жовчних кислот статистично достовірно збільшувалась відразу після введення досліджуваного гормону (Табл. 2)

Концентрація холевої кислоти збільшилась в другій півгодинній пробі на 31,7% ( $p < 0,05$ ), в третій – 52,3% ( $p < 0,01$ ), в четвертій – 62,6% ( $p < 0,001$ ) і п'ятій – 24,7% ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками контрольної групи тварин. Щодо хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот, то їх рівень теж збільшується відразу після введення тестостерону, а саме на 47,8% ( $p < 0,01$ ) у другій 30-ти хвилинній пробі жовчі, в третій – 69,7% ( $p < 0,01$ ), четвертій – 96% ( $p < 0,01$ ), п'ятій – 73,5% ( $p < 0,01$ ) і шостій – 63,4% ( $p < 0,01$ ) відповідно контролю (Табл. 2).

Таблиця 2

**Концентрація вільних жовчних кислот (мг%) у жовчі самиць щурів у контролі (n = 11) та після внутрішньопортального введення тестостерону пропіонату (n = 9) (700 мкг / кг),  $M \pm m$**

Проби жовчі	Група щурів (серія)	Фракції вільних жовчних кислот	
		Холева кислота	Хенодезоксихолева+ Дезоксихолева кислоти
1	Контроль	16,8 ± 3,7	8,2 ± 1,9
	Тестостерон	18,6 ± 2,4	10,0 ± 1,7
Внутрішньопортальне введення розчинника або тестостерону пропіонату			
2	Контроль	16,2 ± 3,2	7,6 ± 1,0
	Тестостерон	21,3 ± 3,1*	11,2 ± 2,1**
3	Контроль	15,1 ± 3,0	7,8 ± 1,1
	Тестостерон	23,1 ± 4,0**	13,3 ± 2,5**
4	Контроль	14,6 ± 2,5	7,6 ± 0,9
	Тестостерон	23,7 ± 3,1***	14,9 ± 4,1**
5	Контроль	15,3 ± 2,7	7,5 ± 1,0
	Тестостерон	19,1 ± 2,2*	12,9 ± 2,2**
6	Контроль	15,3 ± 2,6	7,9 ± 1,3
	Тестостерон	17,3 ± 2,2	12,9 ± 2,7**

Примітка: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  – порівняно з контролем

З отриманих результатів випливає, що застосована нами доза екзогенного тестостерону в самиць щурів стимулює утворення жовчних кислот, а враховуючи підвищення швидкості секреції під впливом цього гормону, можна припустити про його доволі потужну гіперхолеретичну дію.

Раніше нами було показано, що при внутрішньопортальному введенні тестостерону пропіонату самцям щурів (700 мкг/кг) зменшувалися концентрації таурохолевої, таурохенодезоксихолевої, тауродезоксихолевої та глікохолевої кислот. Також спостерігалася зміна вмісту глікохенодезоксихолевої і глікодезоксихолевої кислот: від збільшення в другій пробі жовчі до зниження наприкінці досліду. А рівень вільних хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот істотно збільшився, але наприкінці експерименту концентрація їх зменшилася порівняно з контролем [5].

Виявлені відмінності з боку жовчносекреторної функції печінки в самців та самиць щурів на одну дозу гормонального препарату значною мірою обумовлені суттєвою відмінністю в тварин різної статі як рівня тестостерону, так і експресії відповідних рецепторів у різних тканинах, у тому числі й у печінці.

### ВИСНОВКИ

Внутрішньопортальне введення тестостерону самицям щурів у дозі 700 мкг/кг сприяло підвищенню холесекреції. Тестостерон збільшував концентрації таурохолевої, таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої та глікохолевої кислот. Натомість, вміст глікохенодезоксихолевої і глікодезоксихолевої кислот при дії тестостерону суттєво зменшувався, а концентрація вільних жовчних кислот – холевої, хенодезоксихолевої та дезоксихолевої кислот збільшувалася. Оскільки під впливом внутрішньопортального введення тестостерону самицям щурів вміст таурохолату і глікохолату збільшувався, то це свідчить про зростання ефективності процесів, які забезпечують кон'югацію і трансформацію жовчних кислот в печінці цих тварин.

Перспективою подальших досліджень є визначення ліпідного складу жовчі самиць щурів при дії тестостерону.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Атаманюк НП., Дерев'янку ЛП., Талько ВВ., Яніна АМ., Родіонова НК., Фролова НО., Михайлова СС. Радіаційно-індуковані гормональні зміни в гіпофізарно-гонадній системі самок щурів за різних типів опромінення. Наукові праці Чорноморського державного університету імені Петра Могили. 2012;185(173):44–49.
2. Боровець О., Бенедь В., Решетнік Є., Весельський С., Макаруч М. Жовчносекреторна функція печінки самок щурів в умовах блокади естрогенових рецепторів тамоксифеном. Наук. вісник Сх.-Європ. нац. унів-ту ім. Л. України. 2016;7:194-199.
3. Весельський СП., Лященко ПС., Лукьяненко ІА. Способ определения желчных кислот в биологических жидкостях. Авторское свидетельство. №1624322; заявл. 25.01.1988; опубл. 30.01.1991; Бюл. №4.
4. Волощук НІ. Вплив статі та різного рівня насиченості організму щурів статевими гормонами на функціональний стан нирок інтактних щурів. Біофармацевтичний журнал. 2014;4(33):50-55.
5. Чернуха ІС., Решетнік ЄМ., Нурищенко НЄ., Весельський СП., Вплив тестостерону на жовчнокислотний склад жовчі самців щурів. Вісник Черкаського університету. Серія «Біологічні науки». 2016;2:122-129.
6. Boer JF, Bloks VW, Verkade E, Heiner-Fokkema MR, Kuipers F. New insights in the multiple roles of bile acids and their signaling pathways in metabolic control. *Curr Opin Lipidol*. 2018;29(3):194-202.
7. Cai Z, Jiang X, Pan Y, Chen L, Zhang L, Zhu K, Cai Y, Ling Y, Chen F, Xu X, Chen M. Transcriptomic analysis of hepatic responses to testosterone deficiency in miniature pigs fed a high-cholesterol diet. *BMC Genomics*. 2015;6;16(1):59.
8. Chen J, Zhao KN, Liu GB. Estrogen-induced cholestasis: pathogenesis and therapeutic implications. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(126):1289-1296.

9. Grossmann M, Wierman ME, Angus P, Handelsman DJ. Reproductive Endocrinology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Endocr Rev.* 2019;40(2):417-446.
10. Huff T, Boyd B, Jialal I. Physiology, Cholesterol. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Mar 2.
11. Martinot E, Sèdes L, Baptissart M, Lobaccaro JM, Caira F, Beaudoin C, Volle DH. Bile acids and their receptors. *Mol Aspects Med.* 2017;56:2-9.
12. Mintziori G, Poulakos P, Tsametis C, Goulis DG. Hypogonadism and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol.* 2017;42(2):145-150.
13. Sèdes L, Martinot E, Baptissart M, Baron S, Caira F, Beaudoin C, Volle DH. Bile acids and male fertility: From mouse to human? *Mol Aspects Med.* 2017;56:101-109.
14. Shabanzadeh DM. New determinants for gallstone disease? *Dan Med J.* 2018;65(2):B5438.
15. Shen M, Shi H. Sex Hormones and Their Receptors Regulate Liver Energy Homeostasis. *Int J Endocrinol.* 2015;294278.
16. Walters KA, Handelsman DJ. Role of androgens in the ovary. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;15(465):36-47.
17. Yari M, Ahmadi R. The effects of testosterone and estradiol on serum creatine kinase level in male rats. *International Conference on Law, Humanities and Education (ICLHE'2013).* 2013.
18. Zhang B, Shen S, Gu T, Hong T, Liu J, Sun J, Wang H, Bi Y, Zhu D. Increased circulating conjugated primary bile acids are associated with hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;189:171-175.

#### REFERENCES

1. Atamaniuk NP, Derevianko LP, Talko VV, Yanina AM, Rodionova NK, Frolova NO, Mykhailova SS. Radiatsiino-indukovani hormonalni zminy v hipofizarno-honadnii systemi samok shchuriv za riznykh typiv oprominennia. *Naukovi pratsi Chornomorskoho derzhavnoho universytetu imeni Petra Mohyly.* 2012;185(173):44-49. [in Ukrainian].
2. Borovets O, Bened V, Reshetnik Ye, Veselskyi S, Makarchuk M. Zhovchnosekretorna funktsiia pechinky samok shchuriv v umovakh blokady estrohenovykh retseptoriv tamoksyfenom. *Nauk. visnyk Shk.-Yevrop. nats. univ-tu im. L. Ukrainky.* 2016;7:194-199. [in Ukrainian].
3. Veselskyi SP, Liashchenko PS, Lukianenko YA. Sposob opredelenyia zhelchnykh kyslot v byolohycheskykh zhydkostiakh. *Avtorskoe svydetelstvo. №1624322; zaiavl. 25.01.1988; opubl. 30.01.1991; Biul. №4.* [in Ukrainian].
4. Voloshchuk NI. Vplyv stati ta riznoho rivnia nasychenosti orhanizmu shchuriv statevymy hormonamy na funktsionalnyi stan nyrok intaktnykh shchuriv. *Biofarmatsevychnyi zhurnal.* 2014;4(33):50-55. [in Ukrainian].
5. Chernukha IS, Reshetnik YeM, Nuryshchenko NYe, Veselskyi SP. Vplyv testosteronu na zhovchnokyslotnyi sklad zhovchi samtsiv shchuriv. *Visnyk Cherkaskoho universytetu. Seriia «Biolohichni nauky».* 2016;2:122-129. [in Ukrainian].
6. Boer JF, Bloks VW, Verkade E, Heiner-Fokkema MR, Kuipers F. New insights in the multiple roles of bile acids and their signaling pathways in metabolic control. *Curr Opin Lipidol.* 2018;29(3):194-202. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000508.
7. Cai Z, Jiang X, Pan Y, Chen L, Zhang L, Zhu K, Cai Y, Ling Y, Chen F, Xu X, Chen M. Transcriptomic analysis of hepatic responses to testosterone deficiency in miniature pigs fed a high-cholesterol diet. *BMC Genomics.* 2015;6;16(1):59. DOI: 10.1186/s12864-015-1283-0.
8. Chen J, Zhao KN, Liu GB. Estrogen-induced cholestasis: pathogenesis and therapeutic implications. *Hepatogastroenterology.* 2013;60(126):1289-1296. DOI: 10.5754/hge121061.
9. Grossmann M, Wierman ME, Angus P, Handelsman DJ. Reproductive Endocrinology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Endocr Rev.* 2019;40(2):417-446. DOI: 10.1210/er.2018-00158.

10. Huff T, Boyd B, Jialal I. Physiology, Cholesterol. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Mar 2.
11. Martinot E, Sèdes L, Baptissart M, Lobaccaro JM, Caira F, Beaudoin C, Volle DH. Bile acids and their receptors. *Mol Aspects Med.* 2017;56:2-9. DOI: 10.1016/j.mam.2017.01.006.
12. Mintziori G, Poulakos P, Tsametis C, Goulis DG. Hypogonadism and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol.* 2017;42(2):145-150. DOI: 10.23736/S0391-1977.16.02570-0.
13. Sèdes L, Martinot E, Baptissart M, Baron S, Caira F, Beaudoin C, Volle DH. Bile acids and male fertility: From mouse to human? *Mol Aspects Med.* 2017;56:101-109. DOI: 10.1016/j.mam.2017.05.004.
14. Shabanzadeh DM. New determinants for gallstone disease? *Dan Med J.* 2018;65(2):B5438.
15. Shen M, Shi H. Sex Hormones and Their Receptors Regulate Liver Energy Homeostasis. *Int J Endocrinol.* 2015;294278. DOI: 10.1155/2015/294278.
16. Walters KA, Handelsman DJ. Role of androgens in the ovary. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;15(465):36-47. DOI: 10.1016/j.mce.2017.06.026.
17. Yari M, Ahmadi R. The effects of testosterone and estradiol on serum creatine kinase level in male rats. *International Conference on Law, Humanities and Education (ICLHE'2013).* 2013.
18. Zhang B, Shen S, Gu T, Hong T, Liu J, Sun J, Wang H, Bi Y, Zhu D. Increased circulating conjugated primary bile acids are associated with hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;189:171-175. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.03.005.

*Стаття надійшла до редакції 26.10.2021.  
The article was received 26 October 2021.*