

<https://doi.org/10.30766/2072-9081.2022.23.5.587-599>

УДК 615.244:636.2.034



Пул жёлчных кислот, его предикторные функции и влияние на патологии гепатобилиарной системы (обзор)

© 2022. Ю. Е. Кузнецов, А. М. Лунегов, В. С. Понамарёв[✉], Е. Б. Ромашова
ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины", Санкт-Петербург, Российская Федерация

Создание высокоэффективной модели диагностики заболеваний печени различного генеза (в т. ч. в субклинических формах) у животных является одной из актуальнейших проблем ветеринарной науки. В настоящее время имеется потребность в создании более специфических, нежели «классических», тестов для четкой дифференциации различных патологий гепатобилиарной системы, в том числе тех, которые характеризуются отсутствием патогномоничных клинических или лабораторных признаков. Одним из крайне перспективных предикторов подобных патологий являются жёлчные кислоты (ЖК) и их пул. Основная цель исследования – поиск и анализ информации из научных публикаций, посвященных изучению пула жёлчных кислот у различных животных, его изменению при различных патологиях гепатобилиарной системы и диагностической ценности. На английском и русском языках в соответствии с рекомендациями Х. Снайдер в библиографических базах (Elibrary, Pubmed, Scopus(Elsevier), Web of Science (Clarivate)) был осуществлён поиск тематических публикаций по ключевым словам с дальнейшим выделением наиболее цитируемых. Статьи, опубликованные ранее 2015 года, использовались только в случае наличия в них критически важной для раскрытия темы информации, не встречающейся в более поздних публикациях. Исходя из результатов анализа литературы, можно заключить, что на синтез и метаболизм ЖК влияют заболевания печени. Поэтому ЖК по отдельности и их пул изучают и используют в качестве диагностических и прогностических маркеров. Однако еще не выяснено, как этиология заболеваний печени влияет на состав ЖК. Также следует обратить внимание, что у разных животных наблюдаются различия в пуле ЖК, и в характере их метаболизма. Это свидетельствует о различиях в специфичности, аффинности и активности ферментов, участвующих в синтезе ЖК. Таким образом, и ЖК влияют на этиопатогенез заболеваний гепатобилиарной системы уникально для каждого вида животных и, наоборот, этиопатогенетические факторы изменяют пул ЖК в зависимости от индивидуальных особенностей вида.

Ключевые слова: жёлчные кислоты, энтерогепатическая циркуляция, гидрофильно-гидрофобный индекс, количественное соотношение

Благодарности: работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 22-26-00158 (<https://rscf.ru/project/22-26-00158/>)

Авторы благодарят рецензентов за их вклад в экспертную оценку этой работы.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кузнецов Ю. Е., Лунегов А. М., Понамарёв В. С., Ромашова Е. Б. Пул жёлчных кислот, его предикторные функции и влияние на патологии гепатобилиарной системы. Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2022;23(5):587-599. DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2022.23.5.587-599>

Поступила: 06.07.2022 Принята к публикации: 22.09.2022 Опубликована онлайн: 26.10.2022

Pool of bile acids, its predictor functions and influence on the pathology of the hepatobiliary system (review)

© 2022. Yury E. Kuznetsov, Alexander M. Lunegov, Vladimir S. Ponomarev[✉],
Elizabeth B. Romashova

St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

The creation of a highly effective model for diagnosing liver diseases of various genesis (including subclinical forms) in animals is one of the most urgent problems of veterinary science. Currently, there is a need to create more specific than "classical" tests for a clear differentiation of various pathologies of the hepatobiliary system, including diseases characterized by the absence of pathognomonic clinical or laboratory signs. One of the extremely promising predictors of such pathologies is bile acids (BA) and their pool. The main goal of the study is to search and analyze information from scientific publications dedicated to the study of the BA's pool in various animal species, its changes in various pathologies of the hepatobiliary system and its diagnostic value. In English and Russian, in accordance with the recommendations of H. Snyder, various bibliographic databases (Elibrary, Pubmed, Scopus (Elsevier), Web of Science (Clarivate)) were searched for thematic publications by keywords with further highlighting the most cited ones. Articles published before 2015 were used only if they contained information critical

to the better understanding of the topic, or it was not found in later publications. Based on the literature analysis, it can be concluded that liver diseases affect the synthesis and metabolism of bile acids. Therefore, BAs separately and their pool are studied and utilized as diagnostic and prognostic markers. However, it is not yet clear how the etiology of liver diseases affects the composition of bile acids. It should also be noted that in different animals there are differences in the BA pool, as well as in the details of their metabolism. This indicates differences in the specificity, affinity, and activity of enzymes involved in BA synthesis. Thus, BAs also affect the etiopathogenesis of diseases of the hepatobiliary system differently for each animal species, and, conversely, etiopathogenetic factors change the pool of BAs depending on the individual characteristics of the species.

Keywords: bile acids, enterohepatic circulation, hydrophilic-hydrophobic index, quantitative ratio

Acknowledgements: the study was supported by the Russian Science Foundation Grant No. 22-26-00158, (<https://rscf.ru/project/22-26-00158/>).

The authors thank the reviewers for their contribution to the expert evaluation of this work.

Conflict of interest: the authors declared no conflict of interest.

For citations: Kuznetsov Yu. E., Lunegov A. M., Ponamarev V. S., Romashova E. B. Pool of bile acids, its predictor functions and influence on the pathology of the hepatobiliary system. *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka* = Agricultural Science Euro-North-East. 2022;23(5):587-599. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2022.23.5.587-599>

Received: 06.07.2022

Accepted for publication: 22.09.2022

Published online: 26.10.2022

Пул жёлчных кислот – это общее количество жёлчных кислот (ЖК), которые перемещаются по энтерогепатическому циклу (к нему относятся печень, жёлчные протоки и жёлчный пузырь, а также кишечник). Кислоты по организму распределяются следующим образом: ~1 % в печени; ~85-90 % в кишечнике; ~10-15 % в жёлчном пузыре. При этом ЖК в системном кровотоке обычно учитываются отдельно [1, 2].

Многие биохимические маркеры крови, такие как АСТ (Аспартатаминотрансфераза), АЛТ (Аланинаминотрансфераза), гамма-ГТФ (Гамма-глутамилтрансфераза) и ЩФ (щелочная фосфатаза) используются для оценки функции печени [3]. Большинство этих классических биохимических маркеров крови представляют собой ферменты, и их уровень повышается в результате повреждения клеток печени [4, 5]. Таким образом, нельзя ожидать, что эти тесты обеспечат окончательный диагноз заболевания печени. Желательна разработка более специфических тестов для четкой дифференциации различных патологий гепатобилиарной системы, в том числе тех, которые характеризуются отсутствием патогномичных клинических или лабораторных признаков.

Некоторые жёлчные кислоты (ЖК) попадают в системный кровоток, но в нормальных физиологических условиях концентрация ЖК в сыворотке значительно ниже, чем в жёлчи, благодаря эффективной экстракции при энтерогепатической циркуляции [6, 7, 8]. С другой стороны, при заболеваниях печени и кишечника изменение концентрации ЖК в сыворотке крови связано с нарушением печеночного синтеза и экстракции ЖК или изменением кишечной абсорбции. Поскольку

заболевания печени могут влиять на синтез и метаболизм ЖК, концентрацию ЖК в сыворотке крови используют в качестве прогностического и диагностического маркера некоторых гепатопатий различного этиопатогенеза [9, 10, 11]. Однако детальный метаболизм ЖК у животных с заболеваниями печени, особенно связанными с заболеваниями печени различной этиологии, еще предстоит выяснить [12, 13].

Цель исследования – поиск и анализ информации из научных публикаций, посвященных изучению пула жёлчных кислот у разных животных, его изменению при различных патологиях гепатобилиарной системы и диагностической ценности.

Материал и методы. Отбор и анализ научных публикаций был выполнен согласно рекомендациям Х. Снайдер к написанию обзорных статей [14].

На английском и русском языках в библиографических базах (Elibrary, Pubmed, Scopus (Elsevier), Web of Science (Clarivate)) был осуществлён поиск тематических публикаций по ключевым словам «жёлчные кислоты», «пул жёлчных кислот», «соотношение жёлчных кислот» с дальнейшим выделением наиболее цитируемых. Статьи, опубликованные ранее 2015 года, использовались только в случае наличия в них критически важной для раскрытия темы информации, не встречающейся в более поздних публикациях.

Основная часть. Общие сведения о жёлчных кислотах. Приблизительно 95 % общего пула жёлчных кислот реабсорбируется специфическими переносчиками, присутствующими в терминальном отделе подвздошной кишки, и транспортируется обратно в печень для повторной секреции в жёлчь, тем самым

завершая так называемую энтерогепатическую циркуляцию [4, 7, 15]. Таким образом поддерживается пул жёлчных кислот, обеспечивающий оптимальные концентрации этих природных детергентов в местах их действия. Неабсорбированные жёлчные кислоты (5 %) попадают в толстую кишку и либо после преобразования во вторичные жёлчные кислоты бактериями пассивно всасываются, попадая в пул, либо выводятся из организма через пищеварительную систему. Чтобы компенсировать эту потерю, печень дополнительно синтезирует жёлчные кислоты из холестерина, чтобы поддерживать размер пула [6, 10, 16].

Жёлчные кислоты в энтерогепатической системе могут быть связанными или свободными (рис. 1). Связываются ЖК, в основном

с глицином и таурином. Конъюгация ЖК с аминокислотами проходит под действием N-ацетилтрансферазы. [4, 17, 18] Связь с аминокислотами улучшает растворимость молекулы, что способствует лучшей солюбилизации липидов в тонком кишечнике. Также связанные молекулы не могут диффундировать через межклеточное пространство в жёлчных протоках и жёлчном пузыре [2, 11, 19]. Около 95 % жёлчных кислот в пуле являются связанными, а соотношение связанных с глицином и таурином жёлчных кислот равно примерно 3 к 1, и этот пул жёлчных кислот является высоко гидрофобным [20]. Это соотношение относится к большинству млекопитающих, за исключением грызунов, так как их пул обладает высокой гидрофильностью (табл. 1, рис. 2).

Таблица 1 – Гидрофильно-гидрофобный индекс некоторых жёлчных кислот у млекопитающих [21]) / Table 1 – Hydrophilic-hydrophobic index of some bile acids in mammals [21]

Жёлчная кислота / Bile acids	Гидрофильно-гидрофобный индекс жёлчных кислот / Hydrophilic-hydrophobic bile acid index	Млекопитающие / Mammals
β-Хиохолевая (β-ХХК) / β-Chiocholic	-0,60	Крысы / Rats
α-Мурихолевая (α-МХК) / α-Muricholic	-0,51	Крысы / Rats
β-Мурихолевая (β-МХК) / β-Muricholic	-0,40	Крысы / Rats
Муридезоксихолевая (МДХК) / Murideoxycholic	-0,33	Крысы / Rats
Урсодезоксихолевая (УДХК) / Ursodeoxycholic	-0,17	Медведи / Bears
α-Хиохолевая (α-ХХК) / α-Chiocholic	-0,03	Свиньи / Pigs
Хиодезоксихолевая (ХиДХК) / Chiodeoxycholic	+0,09	Свиньи / Pigs
Холевая (ХК) / Cholic	+0,23	Человек / Human
Хенодезоксихолевая (ХДХК) / Chenodeoxycholic	+0,83	Человек / Human
Дезоксихолевая (ДХК) / Deoxycholic	+0,98	Человек, кролики / Human, rabbits
Литохолевая (ЛХК) / Lithocholic	+1,80	Человек / Human

При оценке значимости концентраций жёлчных кислот, которые, в свою очередь, определяют профиль жёлчных кислот, важно понимать, что плазменные, печеночные, жёлчные, мочевые и фекальные жёлчные кислоты имеют различный состав в здоровом организме [21, 22]. Жёлчные кислоты плазмы крови в норме представляют собой баланс между мгновенным поступлением в кишечник и чистым поглощением в печени, при этом клиренс при первом прохождении составляет от 40 до 90 %, в зависимости от жёлчной кислоты. Печеночные жёлчные кислоты (в отличие от гепатоцитарных жёлчных кислот) представляют

собой баланс между поступлением неконъюгированных и конъюгированных жёлчных кислот, последующей биотрансформацией этих молекул, а также жёлчных кислот, секретруемых транспортерами в каналцы [23, 24]. Мочевые жёлчные кислоты представляют собой отфильтрованные жёлчные кислоты плюс любые жёлчные кислоты, секретруемые каналцами, за вычетом абсорбированных каналцами. Протоковая жёлчь, которую обычно анализируют, отличается от каналцевой жёлчи той долей конъюгированных и неконъюгированных жёлчных кислот, которые всасываются жёлчными протоками [25, 26, 27, 28].

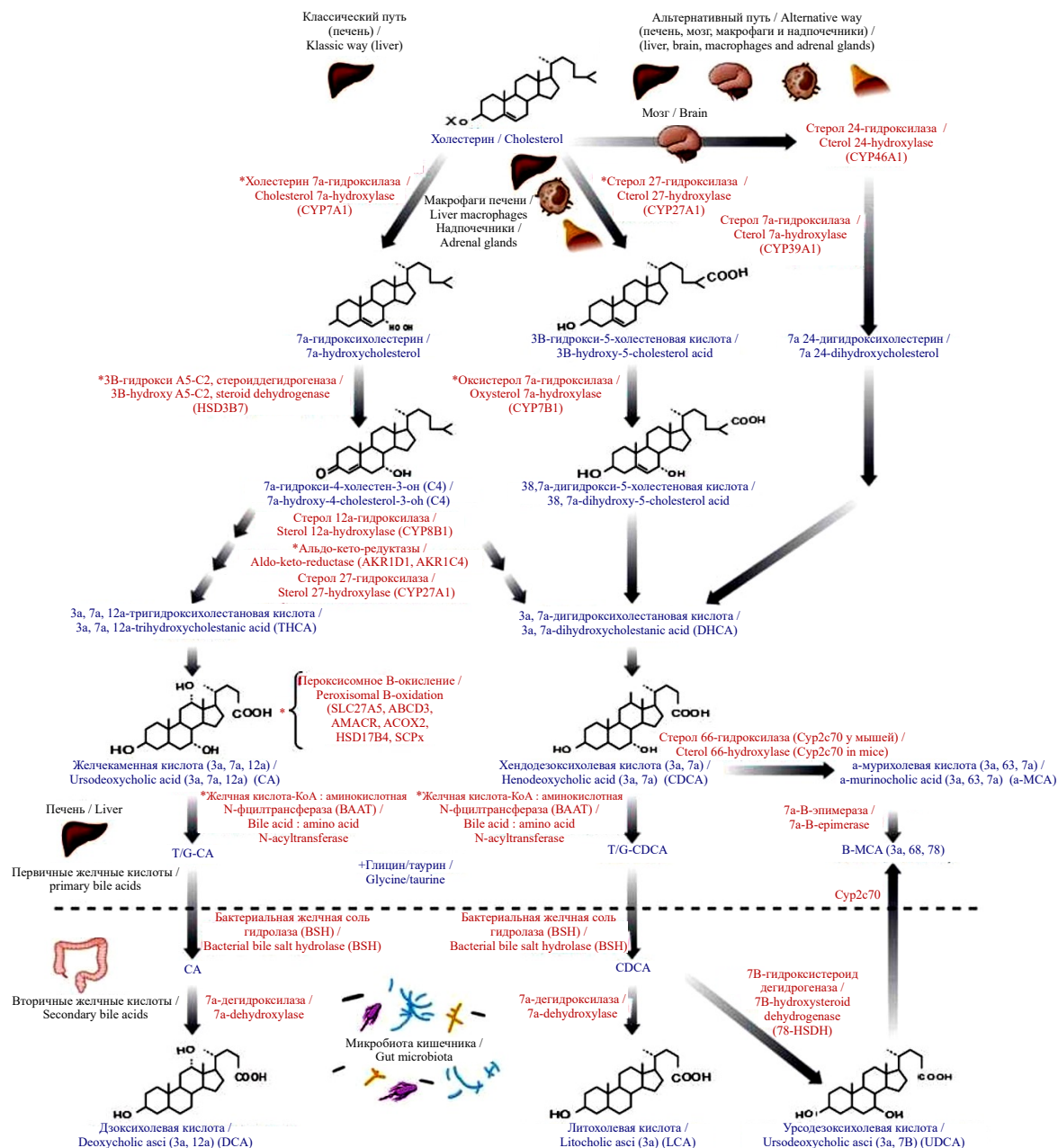


Рис. 1. Пути синтеза жёлчных кислот. В печени холестерин катаболизируется до жёлчных кислот двумя путями с участием ~17 ферментов. Классический путь синтеза жёлчных кислот инициируется CYP7A1 в печени, а альтернативный путь синтеза жёлчных кислот инициируется CYP27A1 в печени, макрофагах и надпочечниках и CYP46A1 в головном мозге. Показаны ключевые ферменты, участвующие в модификации стероидного кольца, пероксисомальном β-окислении, расщеплении боковой цепи стероида и конъюгации с жёлчными кислотами [21] /

Fig. 1. Bile acid synthesis pathways. In the liver, cholesterol is catabolized to bile acids by two pathways involving ~17 enzymes. The classic bile acid synthesis pathway is initiated by CYP7A1 in the liver, and the alternative bile acid synthesis pathway is initiated by CYP27A1 in the liver, macrophages, and adrenal glands, and CYP46A1 in the brain. Key enzymes involved in steroid ring modification, peroxisomal β-oxidation, cleavage of the steroid side chain, and bile acid conjugation are shown [21] /

Наиболее точно общий пул ЖК отражает содержимое жёлчного пузыря [29]. В толстой кишке же большинство жёлчных кислот свободны от аминокислот [30].

Пулы жёлчных кислот у животных. Пулы ЖК у животных разных видов сильно

различаются. На это необходимо обращать внимание при проведении анализов, данные исследования помогут в понимании патофизиологии болезней гепатобилиарной системы и их диагностики [4, 22, 31].

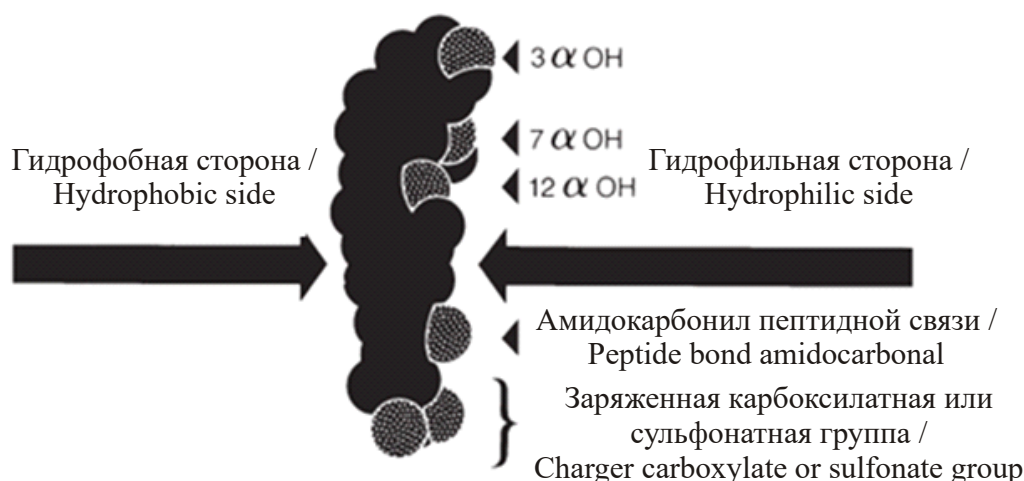


Рис. 2. Силуэт молекулы C24 конъюгированной жёлчной кислоты, подчеркивающий наличие у нее гидрофобной и гидрофильной сторон. Общие сайты гидроксирования в дополнение к структуре по умолчанию находятся в C-6, C-12 и C-16; все они находятся на гидрофильной стороне молекулы [20] /

Fig 2. Silhouette of the C24 molecule of conjugated bile acid, emphasizing the presence of its hydrophobic and hydrophilic sides. Common hydroxylation sites are by default located at C-6, C-12, and C-16; they are all located on the hydrophilic side of the molecule [20]

Увеличение размера пула жёлчных кислот или гидрофобности жёлчных кислот вызывает холестериновую жёлчнокаменную болезнь и холестатическое поражение печени. Кормление мышей холиевой кислотой увеличивает размер и гидрофобность пула жёлчных кислот и вызывает стеатоз печени и холестаз [32]. Блокирование секреции жёлчных кислот вызывает накопление жёлчных кислот в гепатоцитах и повреждение печени [33, 34]. С другой стороны, секвестранты жёлчных кислот уменьшают размер пула жёлчных кислот, стимулируют синтез жёлчных кислот и снижают уровень холестерина в сыворотке у животных с гиперхолестеринемией.

Холестаз функционально определяется нарушением оттока жёлчи, вызванным либо механической обструкцией жёлчных протоков, либо дефектами печеночных транспортеров. Во время холестаза уровни внутрипеченочных и плазменных жёлчных кислот будут увеличиваться, и только ограниченное количество жёлчных кислот достигнет кишечника для модификации кишечным микробиомом [35, 36]. Это, в сочетании с нарушением синтеза жёлчных кислот в печени, приводит к изменению состава и локализации жёлчных кислот и, следовательно, к нарушению передачи сигналов жёлчных кислот во время холестаза. Очевидно, жёлчные кислоты оказывают влияние на иммунную систему при холестазе и тем самым воздействуют на прогрессирование заболевания различными сложными путями [37, 38].

Нарушения как иммунитета, так и метаболизма жёлчных кислот проявляются при первичном билиарном холангите (ПБХ) и первичном склерозирующем холангите (ПСХ). При обоих заболеваниях сильная воспалительная реакция в жёлчных протоках вызывает прогрессирующий билиарный фиброз, приводящий к восходящему холестазу. ПБХ характеризуется преобладанием у самок, наличием антимитохондриальных антител (АМА) и поражением внутрипеченочных жёлчных протоков. ПСХ, с другой стороны, поражает как внутрипеченочные, так и внепеченочные жёлчные протоки и связан с воспалительным заболеванием кишечника у большинства животных с патологией. Как при ПБХ, так и ПСХ в портальных полях можно обнаружить возвращение клеток врожденного и адаптивного иммунитета, таких как клетки Th17 и моноциты. Было высказано предположение, что Т-клетки слизистой оболочки кишечника возвращаются в печень в ответ на экспрессию молекул, направляющих кишечник, и хемокинов в печеночных синусоидах при ПСХ, что может объяснить его связь с воспалительным заболеванием кишечника. При ПБХ количество клеток Th17 увеличивается во время прогрессирования заболевания, что приводит к высвобождению IL17, который запускает хемотаксис и гранулопоэз. При прогрессирующем фиброзе клетки Th17 будут накапливаться в печени. Клетки Treg уменьшаются в ПБХ, тогда как фолликулярные хелперные Т-клетки (Tfh), которые

управляют гуморальным иммунитетом, увеличиваются. Кроме того, врожденный иммунитет индуцируется активацией клеток Купфера, макрофагов и увеличением Т-клеток естественных киллеров (НКТ-клеток) при ПБХ, а также увеличением количества клеток Купфера и перисинусоидальных макрофагов при ПСХ. В целом активация иммунных клеток при ПБХ и ПСХ приводит к смещению иммунного баланса в сторону воспалительного фенотипа. Накопление цитотоксических, особенно гидрофобных жёлчных кислот в печени больных ПБХ и ПСХ дополнительно усугубляет иммунный ответ, способствуя развитию фиброза и, возможно, прогрессированию в злокачественное новообразование [39, 40].

В ряде исследований сообщалось о явных различиях в уровнях и составе жёлчных кислот в различных биологических образцах мышинных моделей, а также у пациентов с метаболически-ассоциированной жировой болезнью печени или стеатогепатитом. Например, конъюгированные с таурином β -мури-холевая кислота вместе с таурохолатом были специфически повышены в сыворотке мышей, которых кормили диетой с дефицитом метионина и холина, установленной моделью для индуцирования ожирения печени у грызунов, в то время как после добавления метионина или холина их уровни нормализовались. Общее количество циркулирующих жёлчных кислот повышено у мышей с жировой дистрофией печени, вызванной диетой, и связано со степенью фиброза. Это указывает на системное воздействие потенциально цитотоксичных видов жёлчных кислот, которые в конечном итоге могут вызвать повреждение печени и/или опосредовать патогенез заболевания [41, 42].

Было предложено несколько механизмов действия, лежащих в основе терапевтических эффектов УДХК. УДХК может ингибировать кишечную абсорбцию эндогенных гидрофобных жёлчных кислот и, таким образом, повышать гидрофильность пула жёлчных кислот. УДХК вызывает холерез путем стимуляции секреции бикарбоната холангиоцитами, восстанавливая «бикарбонатный зонтик», который защищает холангиоциты от повреждений, вызванных жёлчными кислотами. «Теория холепеченочного шунта» объясняет гиперхолестеринемию, индуцированную УДХК, внутрипеченочным путем циркуляции, при котором УДХК реабсорбируется из жёлчи билиарным эпителием и возвращается в гепа-

тоциты для повторной секреции в жёлчь, индуцируя зависимый от жёлчных кислот поток жёлчи с каждым разом. Существование этого жёлчно-печеночного шунта у животных еще не продемонстрировано. Кроме того, УДХК увеличивает экспрессию гепатобилиарных транспортеров, возможно, за счет уменьшения стресса эндоплазматического ретикулула, и предположительно защищает мембраны клеток печени, включая гепатоциты [43, 44].

Пул ЖК также характеризуется соотношением ЖК друг к другу. Так у мышей пул жёлчных кислот состоит из таурохолевой кислоты (~60 %), α -тауромурихоловой и β -тауро-мурихоловой кислот (~40 %) [1, 12, 28].

Экспериментальные данные об изучении пула жёлчных кислот. В экспериментальном исследовании Winston J.A. и соавторов указывается, что мыши со сверхэкспрессией к ДНК холестерол-7 α -гидроксилазы (ген *Cyp7a1*) имеют увеличенный пул жёлчных кислот (увеличение в 2,5 раза), состоящий в основном из таурохенодезоксихолевой кислоты (в виде её натриевой соли, до 60 %) и тауромурихоловой кислоты (40 %). Вследствие ингибирования гена *Cyp8b1* таурохолевая кислота не является доминирующей в пуле. В подвздошной и толстой кишке мышей со сверхэкспрессией *Cyp7a1* повышена тауромурихоловая кислота и снижены церамиды. Эти мыши устойчивы к ожирению, вызванному диетой, вероятно, из-за активации печеночного фарнезоидного X-рецептора (FXR) с помощью таурохенодезоксихолевой кислоты для ингибирования липогенеза и противодействия кишечному FXR с помощью тауромурихоловой кислоты для снижения синтеза церамидов [1, 45, 46].

С другой стороны, мыши, не имеющие гена *Cyp7a1*, выведенные с чистым генетическим фоном C57BL/6J, имеют уменьшенный размер пула жёлчных кислот (примерно 60 % от дикого типа) с более гидрофильным пулом жёлчных кислот, содержащим уменьшенное количество таурохолевой кислоты, но увеличенное содержание тауромурихоловой. У мышей без гена *Cyp8b1* экспрессия *Cyp7a1* увеличивается, чтобы расширить размер пула жёлчных кислот с увеличением количества тауро-мурихоловой кислоты. Такие мыши устойчивы к рациону с высоким содержанием жиров, который индуцирует стеатоз печени. У мышей без гена *Cyp7b1* размер и состав пула жёлчных кислот в норме, но с дополнительным накоплением 25- и 27-гидроксихолестеролов [1, 47].

Таким образом, наличие двух путей синтеза жёлчных кислот важно для переключения между двумя путями для получения достаточного размера пула жёлчных кислот, хотя состав жёлчных кислот может быть изменен, что влияет на метаболизм в печени [1, 2, 48].

Среди остальных животных известно содержание ЖК в сыворотке крови у собак, коров и лошадей – $2,45 \pm 2,34$ мкмоль/л, $93,44 \pm 15,48$ и $3,64 \pm 0,96$ мкмоль/л соответственно [4, 21].

У собак обнаружено 15 жёлчных кислот: холевая, хенодезоксихолевая, дезоксихолевая, гликохолевая, гликохенодезоксихолевая, гликодезоксихолевая, гликолитохолевая, гликоурсодезоксихолевая, литохолевая, таурохолевая, таурохенодезоксихолевая, тауродезоксихолевая, тауролитохолевая, тауроурсодезоксихолевая и урсодезоксихолевая [8, 31]. Таурохолевая, таурохенодезоксихолевая и тауродезоксихолевая кислоты регистрируются у всех собак. Остальные же могут отсутствовать. Данные три основные ЖК составляют следующее соотношение в жёлчном пузыре и сыворотке крови: таурохолевая 72,8 % (55,1 %); тауродезоксихолевая – 20,3 % (26,2 %); таурохенодезоксихолевая – 6,2 % (1,3 %) [4, 8, 24]. Первичные ЖК относятся к вторичным как 7:3, а соотношение холевой к хенодезоксихолевой равно 4:7. ЖК, связанные с таурином, составили 94,4 % от общего количества, ЖК, связанных с глицином, не было обнаружено в сыворотке крови, но небольшое их количество находится в жёлчном пузыре. У собак высокое содержание холевой кислоты обусловлено низкой степенью превращения холестерина в 26-гидрохостерин, а активность 12 α -гидроксилазы всегда находится на высоком уровне. У собак в отличие от других видов животных N-ацетилтрансфераза имеет большую аффинность к таурину, чем к глицину [4, 49].

Две основные жёлчные кислоты у собак, холевая и хенодезоксихолевая, синтезируются из холестерина и конъюгируются с таурином или глицином в печени. После того, как собака принимает пищу, эти жёлчные кислоты высвобождаются из жёлчного пузыря в кишечник, где конъюгированные первичные жёлчные кислоты деконъюгируются и превращаются во вторичные жёлчные кислоты (дезоксихолевая, урсодезоксихолевая (иногда относится к третичным по классификации) и литохолевая) кишечной микробиоты [3, 12, 49].

Авторы одного исследования обнаружили, что жёлчные кислоты (таурохенодезоксихолевая и дезоксихолевая) стимулируют эпителиальные клетки жёлчного пузыря собак к ускорению секреции муцина. [9, 39, 43]. Englert E. с соавторами сообщают, что гиперсекреция слизи из эпителия жёлчного пузыря связана с увеличением концентрации неконъюгированных жёлчных кислот в жёлчном пузыре у собак с экспериментально индуцированными камнями в жёлчном пузыре [10, 37]. Кроме того, концентрации неконъюгированной хенодезоксихолевой кислоты и дезоксихолевой в жёлчном пузыре повышены у собак с экспериментально индуцированным гипердренокортицизмом, что считается одним из факторов риска развития мукоцеле жёлчного пузыря (МЖП) [8, 11].

В работе T. Kakimoto [8] исследовали содержимое жёлчного пузыря 57 собак: 18 – мукоцеле жёлчного пузыря (МЖП); 8 – с немобильным билиарным сладжем (н-БС); 17 – с мобильным билиарным сладжем (м-БС); 14 – здоровых собак (контрольная группа). Исследователи наблюдали за изменениями пула ЖК в содержимом жёлчного пузыря. Соотношения состава жёлчных кислот для каждой группы были суммированы (табл. 3 и 4).

Концентрации гликодезоксихолевой, гликохенодезоксихолевой, гликолитохолевой и литохолевой кислот были меньше нижнего предела обнаружения у всех собак или были выявлены у менее 3 собак в каждой группе. Концентрации большинства жёлчных кислот в группе МЖП были значительно ниже, чем концентрации в контрольной и м-БС. Концентрации таурохенодезоксихолевой, тауродезоксихолевой, тауролитохолевой и урсодезоксихолевой кислот были значительно ниже в группе н-БС, чем в контрольной [8].

Композиционное соотношение тауроурсодезоксихолевой кислоты в группе МЖП было значительно выше, чем в контрольной и м-БС группах, в группе н-БС, чем в контрольной. Фракция урсодезоксихолевой кислоты была значительно ниже в группах м-БС, н-БС и МЖП по сравнению с фракцией в контрольной группе. Композиционные соотношения гликохолевой, холевой и тауролитохолевой кислот в группе МЖП были значительно ниже, чем в контроле и м-БС. Фракция гликохолевой кислоты в группе н-БС была достоверно ниже по сравнению с фракцией в контрольной группе, а фракция тауролитохолевой кислоты досто-

верно ниже, чем в контроле и м-БС группе. Композиционные соотношения таурохолевой кислоты были значительно выше в группе н-БС, чем в контрольной группе, тогда как соотношение таурохенодезоксихолевой кислоты

в группе н-БС было значительно ниже, чем соотношение в контрольной. Композиционные соотношения для тауродезоксихолевой кислоты в группах н-БС и МЖП были значительно ниже, чем в контрольной и м-БС группах [8].

Таблица 3 – Концентрация жёлчных кислот (ммоль/л) в содержимом жёлчного пузыря 4 групп собак /
Table 3 – Concentration of bile acids (mmol/l) in the contents of the gallbladder of 4 groups of dogs

Жёлчная кислота* / Bile acids	Контроль / Control	м-БС / m-BS	н-БС / i-BS	МЖП / GBM
GUDCA	0 (0-0,20)	0 (0-0,20)	0 (0-0,21)	0 (0-0,30)
TUDCA	0,35 (0,10-0,80)	0,40 (0,10-0,80)	3,55 (0,05-21,50)	0,37 (0-57,00)
UDCA	0,10 (0-0,20)	0,10 (0-0,10)	0 (0-0)	0 (0-0,20)
GCA	1,55 (0-2,60)	2,20 (0-4,10)	0,25 (0-3,40)	0 (0-0,80)
TCA	74,05 (55,70-154,00)	91,60 (50,80-172,50)	99,40 (0,43-212,10)	5,02 (0,03-107,20)
CA	0,25 (0-3,00)	0,10 (0-6,70)	0 (0-0,40)	0 (0-0,02)
TCDCA	16,80 (7,80-20,50)	13,00 (5,00-29,70)	6,50 (0,03-28,70)	1,20 (0-9,59)
TDCA	31,10 (18,00-73,70)	36,20 (0,20-99,80)	0,30 (0-67,80)	0,03 (0-3,50)
CDCA	0 (0-0)	0 (0-1,60)	0 (0-0)	0 (0-0,02)
DCA	0 (0-0)	0 (0-0,40)	0 (0-0)	0 (0-0)
TLCA	0,55 (0-1,50)	0,20 (0-4,40)	0 (0-1,00)	0 (0-0)
Общие желчные кислоты / Total bile acids	125,75 (85,50-229,70)	172,60 (80,90-280,60)	125,15 (0,96-314,00)	11,95 (0,48-147,90)

*Значения выражены в виде средней величины (диапазона). Желчная кислота: GUDCA – гликоурсодезоксихолевая; TUDCA – тауроурсодезоксихолевая; UDCA – урсодезоксихолевая; GCA – гликохолевая; TCA – таурохолевая; CA – холевая; TCDCA – таурохенодезоксихолевая; TDCA – тауродезоксихолевая; CDCA – хенодезоксихолевая; DCA – дезоксихолевая; TLCA – тауролитохолевая [8] /

*Values are expressed as mean value (range). Bile acids: GUDCA – glycooursodeoxycholic; TUDCA – taurooursodeoxycholic; UDCA – ursodeoxycholic; – glycocholic; TCA – taurocholic; CA – cholic; TCDCA – taurochenodeoxycholic; TDCA – taurodeoxycholic; CDCA – chenodeoxycholic; DCA – deoxycholic; TLCA – tauroolithocholic [8]

Таблица 4 – Композиционные соотношения жёлчных кислот (%) в содержимом жёлчного пузыря 4 групп собак /
Table 4 – Compositional ratios of bile acids (%) in the contents of the gallbladder of 4 groups of dogs

Жёлчная кислота* / Bile acids	Контроль / Control	м-БС / m-BS	н-БС / i-BS	МЖП / GBM
GUDCA	0 (0-0,23)	0 (0-0,10)	0 (0-0,12)	0 (0-0,20)
TUDCA	0,27 (0,05-0,65)	0,21 (0,11-26,09)	7,10 (0,13-14,47)	18,78 (0-93,55)
UDCA	0,08 (0-0,22)	0,04 (0-0,09)	0 (0-0)	0 (0-0,14)
GCA	1,13 (0-1,75)	1,32 (0-2,76)	0,15 (0-1,08)	0 (0-0,54)
CA	0,23 (0-2,43)	0,08 (0-3,49)	0 (0-35,40)	0 (0-0,03)
CDCA	0 (0-0)	0 (0-0,81)	0 (0-0)	0 (0-0,02)
DCA	0 (0-0)	0 (0-0,23)	0 (0-0)	0 (0-0)
TLCA	0,49 (0-1,24)	0,24 (0-1,81)	0 (0-0,32)	0 (0-0)

* Название кислот см. в табл. 3

Композиционные соотношения вторичных гидрофобных жёлчных кислот, таких как тауродезоксихолевая и тауролитохолевая, были значительно ниже в группах МЖП и н-БС, чем в контрольной и м-БС. Более низкое композиционное соотношение тауродезоксихолевой кислоты, которая является одной из основных жёлчных кислот у собак, было особенно примечательно. Тауродезоксихоливая кислота представляет собой конъюгированную с таурином форму дезоксихолевой кислоты, которая вырабатывается кишечной микробиотой из холевой кислоты и составляет 20,3 % от общего количества жёлчных кислот в жёлчном пузыре здоровых собак. Эффект низкой концентрации тауродезоксихолевой кислоты на патогенез МЖП не ясен. Жёлчные кислоты действуют как сигнальные молекулы, контролирующие секрецию жидкости в просвет жёлчного пузыря [8].

Эти результаты позволили авторам предположить, что снижение фракций вторичных жёлчных кислот, таких как тауродезоксихолевая, тауролитохолевая и урсодезоксихолевая, в жёлчном пузыре собак с МЖП и неподвижным билиарным сладжем может быть связано с холестазом [8, 50].

В исследовании концентрации некоторых жёлчных кислот, в том числе гликохолевой, холевой, таурохолевой и таурохенодезоксихолевой, были значительно ниже в группе МЖП по сравнению с концентрациями в контрольной группе и м-БС. Как упоминалось ранее, избыточная секреция и накопление муцина является одной из наиболее заметных особенностей МЖП, и муцин играет роль в защите эпителия жёлчного пузыря от воздействия жёлчной кислоты в просвете. Низкие концентрации жёлчных кислот в группе МЖП могли быть связаны с эффектом разбавления муцина. Эти результаты свидетельствуют о том, что маловероятно, что стенка жёлчного пузыря подвергалась воздействию концентрированных жёлчных кислот в случаях МЖП, а изменения концентрации жёлчных кислот в группе МЖП считались вторичными признаками [8, 51].

Высокие композиционные отношения таурохолевой кислоты и низкие композиционные соотношения таурохенодезоксихолевой были обнаружены н-БС по сравнению с результатами в контрольной группе. Композиционные соотношения тауроурсодезоксихолевой кислоты были выше в группах МЖП и н-БС [8, 19, 26].

У крупного рогатого скота (КРС) обнаружили 11 ЖК: таурохолевую, гликохолевую, холевую, таурохенодезоксихолевую, гликохенодезоксихолевую, тауродезоксихолевую, гликодезоксихолевую, хенодезоксихолевую, дезоксихолевую, тауролитохолевую и гликолитохолевую. Основными ЖК являются: холевая 41,4 %, таурохолевая 21,6 % и гликохолевая 20,5 %. Соотношение холевой и хенодезоксихолевой кислот равно 26:1. Несвязанные ЖК составляют 44,7 % от общего числа [4, 41, 50].

У лошадей обнаружили 5 ЖК: таурохолевую, урсодезоксихолевую, холевую, таурохенодезоксихолевую и гликохенодезоксихолевую. Основными ЖК являются: таурохенодезоксихолевая 61,4 %, таурохолевая 23,9 % и гликохенодезоксихолевая 7,0 %. Соотношение холевой и хенодезоксихолевой кислот равно 1:3. Преобладают ЖК, связанные с таурином (85,3 %) [4, 25, 39].

Также у КРС и лошадей были зарегистрированы несколько не идентифицированных ЖК, которые могут быть алобилиарными кислотами, изомерами обычных ЖК [4, 10].

Особый интерес представляет изменение пула жёлчных кислот в зависимости от половых циклов. На примере крупного рогатого скота было показано, что холевая кислота и гликохолевая являются доминирующими ЖК в фолликулярной жидкости независимо от стадии цикла эструса. Профиль различных подвидов ЖК в крови, собранной во время сеансов сбора яйцеклеток, показал аналогичные значения по сравнению с таковыми в крови, собранной во время физиологических циклов эструса. Наибольшие количества были определены для холевой кислоты и ее аминокислотных конъюгатов. Более того, хенодезоксихолевая кислота имела наименьшую концентрацию в фолликулярной жидкости в течение всего полового цикла [12, 52].

Заключение. Исходя из описанных выше данных, можно заключить, что на синтез и метаболизм ЖК влияют заболевания печени. Поэтому ЖК по отдельности и их пул изучают и используют в качестве диагностических и прогностических маркеров. Однако еще не выяснено, как этиология заболеваний печени влияет на состав ЖК.

У разных животных наблюдаются различия в пуле ЖК, а также в характере их метаболизма. Это свидетельствует о различиях в специфичности, аффинности и активности ферментов, участвующих в синтезе ЖК. Таким образом, и ЖК влияют на этиопатогенез забо-

леваний гепатобилиарной системы уникально для каждого вида животных, и, наоборот, этиопатогенетические факторы изменяют пул ЖК в зависимости от индивидуальных особенностей вида.

Исследование пула ЖК на лабораторных животных, которых использовали в качестве экспериментальных моделей, поможет ученым грамотно спроецировать полученные результаты на другие виды животных.

References

1. Winston J. A., Rivera A., Cai J., Patterson A. D., Theriot C. M. Secondary bile acid ursodeoxycholic acid alters weight, the gut microbiota, and the bile acid pool in conventional mice. PLoS One. 2021;16(2):e0246161. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246161>
2. Кузнецов Ю. Е., Лунегов А. М., Понамарев В. С., Ромашова Е. Б. Жёлчные кислоты как диагностический показатель состояния гомеостаза: систематический описательный анализ. Международный вестник ветеринарии. 2022;(1):52-56. DOI: <https://doi.org/10.52419/issn2072-2419.2022.1.52>
3. Kuznetsov Yu. E., Lunegov A. M., Ponomarev V. S., Romashova E. B. Bile acids as a diagnostic indicator of the state of homeostasis: a systematic descriptive analysis. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii* = International Journal of Veterinary Medicine. 2022;(1):52-56. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52419/issn2072-2419.2022.1.52>
4. Li J., Dawson P. A. Animal models to study bile acid metabolism. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2019;1865(5):895-911. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.05.011>
5. Washizu T., Tomoda I., Kaneko J. J. Serum bile acid composition of the dog, cow, horse and human. The Journal of Veterinary Medical Science. 1991;53(1):81-86. DOI: <https://doi.org/10.1292/jvms.53.81>
6. Watanabe M., Horai Y., Houten S. M., Morimoto K., Sugizaki T., Arita E., Matakai C., Sato H., Tanigawara Y., Schoonjans K., Itoh H., Auwerx J. Lowering bile acid pool size with a synthetic farnesoid X receptor (FXR) agonist induces obesity and diabetes through reduced energy expenditure. The Journal of biological chemistry. 2011;286(30):26913-26920. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.248203>
7. Stroeve J. H., Brufau G., Stellaard F., Gonzalez F. J., Staels B., Kuipers F. Intestinal FXR-mediated FGF15 production contributes to diurnal control of hepatic bile acid synthesis in mice. Lab Invest. 2010;90(10):1457-1467. DOI: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2010.107>
8. Watanabe M., Houten S. M., Matakai C., Christoffolete M. A., Kim B. W., Sato H., Messaddeq N., Harney J. W., Ezaki O., Kodama T., Schoonjans K., Bianco A. C., Auwerx J. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. Nature. 2006;439(7075):484-489. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature04330>
9. Kakimoto T., Kanemoto H., Fukushima K., Ohno K., Tsujimoto H. Bile acid composition of gallbladder contents in dogs with gallbladder mucocele and biliary sludge. American Journal of Veterinary Research. 2017;78(2):223-229. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.78.2.223>
10. Klinkspoor J. H., Kuver R., Savard C. E., Oda D., Azzouz H., Tytgat G. N. J., Groen A. K., Lee S. P. Model bile and bile salts accelerate mucin secretion by cultured dog gallbladder epithelial cells. Gastroenterology 1995;109:264-274. DOI: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90293-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90293-7)
11. Englert E., Harman C. G., Freston J. W., Straight R. C., Wales E. E. Studies on the pathogenesis of diet-induced dog gallstones. Am J Dig Dis 1977;22:305-314. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01072187>
12. Suga T., Yamaguchi H., Ogura J., Shoji S., Maekawa M., Mano N. Altered bile acid composition and disposition in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. Toxicology and Applied Pharmacology. 2019;379:114664. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114664>
13. Blaschka C., Sánchez-Guijo A., Wudy S. A., Wrenzycki C. Profile of bile acid subspecies is similar in blood and follicular fluid of cattle. Vet Med Sci. 2020;6(2):167-176. DOI: <https://doi.org/10.1002/vms3.217>
14. Понамарев В. С., Попова О. С. Влияние препарата «Гепатон» на реакции перекисного окисления липидов. Международный вестник ветеринарии. 2020;(2):112-115. DOI: <https://doi.org/10.17238/issn2072-2419.2020.2.112>
15. Ponomarev V. S., Popova O. S. The effect of the drug «Hepaton» on the reaction of lipid peroxidation. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii* = International Journal of Veterinary Medicine. 2020;(2):112-115. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17238/issn2072-2419.2020.2.112>
16. Snyder H. Literature Review as a Research Methodology: An Overview and Guidelines. Journal of Business Research. 2019;104:333-339. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JBUSRES.2019.07.039>
17. Mauriz J. L., Cuevas M. J., El-Mir M. Y., Almar M., Collado P. S., Gonzales-Gallego J. Enhancement of Bile Acid Pool Size, Synthesis and Secretion by Epomediol in the Rat. Digestive Diseases and Sciences. 2000;45(7):1433-1438. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1005528725319>
18. Naugler W. E., Tarlow B. D., Fedorov L. M., Taylor M., Pelz C., Li B., Darnell J., Grompe M. Fibroblast Growth Factor Signaling Controls Liver Size in Mice with Humanized Livers. Gastroenterology. 2015;149(3):728-740.e15. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.043>
19. Ocvirk S., O'keefe S. J. D. Dietary fat, bile acid metabolism and colorectal cancer. Seminars in Cancer Biology. 2021;73:347-355. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.10.003>

18. Stepanov I. S., Kalugniy I. I., Markova D. S., Yashin A. V., Prusakov A. V., Ponamarev V. S., Lunegov A. M. Development and application of new methods of correction and prevention of metabolic diseases in Holstein cattle. IOP conference series: earth and environmental science: Agriculture, field cultivation, animal husbandry, forestry and agricultural products. 2021;723:022030. DOI: <https://doi.org/10.1088/1755-1315/723/2/022030>
19. Понамарёв В. С., Андреева Н. Л., Королева Е. С., Кострова А. В. Биохимические показатели крови экспериментальных животных при лечении препаратом «Гепатон» и препаратами сравнения токсического поражения печени, вызванного дихлорэтаном. Биотехнология: взгляд в будущее: сб.тр. Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2020. С. 19-21.
- Ponamarev V. S., Andreeva N. L., Koroleva E. S., Kostrova A. V. Biochemical blood parameters of experimental animals in the treatment with the drug "Hepaton" and comparison drugs of toxic liver damage caused by dichloroethane. Biotechnology: a look into the future: sat.tr. Stavropol': *Stavropol'skiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet*, 2020. pp. 19-21.
20. Boesjes M., Brufau G. Metabolic effects of bile acids in the gut in health and disease. Current Medicinal Chemistry. 2014;21(24):2822-2829. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867321666140303142053>
21. Ferrell J. M., Chiang J. Y. L. Bile acid receptors and signaling crosstalk in the liver, gut and brain. Liver Research. 2021;5(3):105-118. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.livres.2021.07.002>
22. Kalugniy I. I., Markova D. S., Yashin A. V., Prusakov A. V., Ponamarev V. S., Andreeva N. L. Diagnosis of hepatopathy in Holstein cattle with metabolic disorders. IOP conference series: earth and environmental science: Agriculture, field cultivation, animal husbandry, forestry and agricultural products. 2021;723:022029. DOI: <https://doi.org/10.1088/1755-1315/723/2/022029>
23. Шило Р. С., Могилевец Э. В., Шейбак В. М., Ващенко В. В. Обоснование эффективности фотодинамической терапии экспериментального острого холангита на основании оценки аминокислотного пула плазмы крови. Здравоохранение (Минск). 2021;(9(894)):43-49.
- Shilo R. S., Mogilevets E. V., Sheybak V. M., Vashchenko V. V. Providing the efficiency of the photodynamic therapy in experimental acute cholangitis on the basis of the estimation of the amino acid pool in blood plasma. *Zdravookhranenie (Minsk) = Healthcare*. 2021;(9(894)):43-49. (In Belarus).
24. Понамарев В. С. Изучение эмбриотоксического и тератогенного действия препарата «Гепатон». Инновационные тенденции развития российской науки: мат-лы XIII Международ. научн.-практ. конф. молодых ученых. Красноярск: Красноярский государственный аграрный университет, 2020. С. 85-86.
- Ponamarev V. S. Study of the embryotoxic and teratogenic effects of the drug "Hepaton". Innovative trends in the development of Russian science: Proceedings of the XIII International scientific and practical Conference of young scientists. Krasnoyarsk: *Krasnoyarskiy gosudarstvennyy agrarnyy universitet*, 2020. pp. 85-86.
25. Хавкин А. И., Волинец Г. В., Никитин Н. А. Взаимосвязь кишечного микробиома и метаболизма желчных кислот. Вопросы практической педиатрии. 2020;15(1):53-60.
- DOI: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-1-53-60>
- Khavkin A. I., Volynets G. V., Nikitin N. A. The relationship of the gut microbiome and metabolism of bile acids. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2020;15(1):53-60. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-1-53-60>
26. Плотникова Е. Ю., Сухих А. С. Липиды: гепатопротекторы, точки приложения, фармакологические эффекты. Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2016;(1):5-11. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26211002>
- Plotnikova E. Yu., Sukhikh A. S. Lipids: hepatoprotectors, the point of application, the pharmacological effects. *Gastroenterologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2016;(1):5-11. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26211002>
27. Вахрушев Я. М., Лукашевич А. П., Пенкина И. А., Сучкова Е. В. Сравнительный анализ спектра желчных кислот при неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни. Терапевтический архив. 2019;91(2):48-51. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000105>
- Vakhrushev Ya. M., Lukashevich A. P., Penkina I. A., Suchkova E. V. Comparative analysis of bile acid spectrum in non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2019;91(2):48-51. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000105>
28. Anselm V., Novikova S., Zgoda V. Re-adaption on earth after spaceflights affects the mouse liver proteome. International Journal of Molecular Sciences. 2017;18(8):1763. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18081763>
29. Веремеева С. А., Козлова С. В., Краснолобова Е. П., Сидорова К. А. К вопросу о терапии при мукоцеле у собак мелких пород. Вестник КрасГАУ. 2021;(11(176)):138-143.
- DOI: <https://doi.org/10.36718/1819-4036-2021-11-138-143>
- Veremeeva S. A., Kozlova S. V., Krasnolobova E. P., Sidorova K. A. On the issue of mucocoele therapy in small breed dogs. *Vestnik KrasGAU = The Bulletin of KrasGAU*. 2021;(11(176)):138-143. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36718/1819-4036-2021-11-138-143>
30. Doden H. L., Wolf P. G., Gaskins H. R., Anantharaman K., Alves J. M. P., Ridlon J. M. Completion of the gut microbial epi-bile acid pathway. Gut Microbes. 2021;13(1):1907271. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1907271>

31. Natalini B., Sardella R., Gioiello A., Ianni F., Di Michele A., Marinozzi M. Determination of bile salt critical micellization concentration on the road to drug discovery. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2014;87:62-81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.06.029>
32. Буторова Л. И., Ардатская М. Д., Осадчук М. А., Дробышева А. Э., Загребина Е. А., Кадникова Н. Г., Калашникова М. А., Лукьянова Е. И., Павлова Л. Н., Плавник Р. Г., Саятина Е. В., Топчий Т. Б., Трунова С. Н., Туаева Е. М., Шустова Н. Ю. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):60-65. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000700>
- Butorova L. I., Ardatskaya M. D., Osadchuk M. A., Drobysheva A. E., Zagrebina E. A., Kadnikova N. G., Kalashnikova M. A., Luk'yanova E. I., Pavlova L. N., Plavnik R. G., Sayutina E. V., Topchiy T. B., Trunova S. N., Tuaeva E. M., Shustova N. Yu. Comparative effectiveness of ursodeoxycholic acid preparations in the treatment of biliary sludge. *Terapevticheskiy arkhiv* = Therapeutic archive. 2020;92(8):60-65. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000700>
33. Ponamarev V., Popova O., Baryshev V. The new in the enteral dysbiosis correction intensified by heavy metals and mycotoxins. *FASEB Journal*. 2022;36(S1):3059. DOI: <https://doi.org/10.1096/fasebj.2022.36.S1.R3059>
34. Horodyska J., Hamill R. M., Reyer H., Trakooljul N., Lawlor P. G., McCormack U. M., Wimmers K. RNA-seq of liver from pigs divergent in feed efficiency highlights shifts in macronutrient metabolism, hepatic growth and immune response. *Frontiers in genetics*. 2019;10:117. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00117>
35. Baryshev V. A., Popova O. S., Ponamarev V. S. New methods for detoxification of heavy metals and mycotoxins in dairy cows. *Online Journal of Animal and Feed Research*. 2022;12(2):81-88. DOI: <https://doi.org/10.51227/ojafr.2022.11>
36. Xu J., Li X., Zhang F., Tang L., Wei J., Lei X., Wang H., Zhang Y., Li D., Tang X., Li G., Tang S., Wu H., Yang H. Integrated UPLC-Q/TOF-MS technique and MALDI-MS to study of the efficacy of Yixinshu capsules against heart failure in a rat model. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:1474. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01474>
37. Heinken A., Ravcheev D. A., Baldini F., Heirendt L., Fleming R. M. T., Thiele I. Systematic assessment of secondary bile acid metabolism in gut microbes reveals distinct metabolic capabilities in inflammatory bowel disease. *Microbiome*. 2019;7(1):75. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0689-3>
38. Berezovsky V. A., Nikula T. D., Dymnik O. B. A pool of bile acids as a regulator of human gallbladder filling. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 1993;39(4):103-107.
39. Тюрюмин Я. Л., Шантуров В. А., Тюрюмина Е. Э. Физиология обмена холестерина (обзор). *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012;(2-1(84)):153-158. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17930145>
- Tyuryumin Ya. L., Shanturov V. A., Tyuryumina E. E. Physiology of cholesterol metabolism (the review). *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* = Acta Biomedica Scientifica. 2012;(2-1(84)):153-158. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17930145>
40. Wang C., Zhu C., Shao L., Ye Ju., Shen Yi., Ren Yu. Role of bile acids in dysbiosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Mediators of Inflammation*. 2019;2019:7659509. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/7659509>
41. Chiang J. Y. L., Ferrell J. M. Bile acid receptors FXR and TGR5 signaling in fatty liver diseases and therapy. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2020;318(3):G554-G573. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00223.2019>
42. Chiang J. Y. L., Ferrell J. M. Bile Acids as Metabolic Regulators and Nutrient Sensors. *Annual Review of Nutrition*. 2019;39:175-200. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124344>
43. Lutton C., Souidi M., Dubrac S., Parquet M. Liver sterol 27 hydroxylase in hamster: Modulation by steroids and diets. *Atherosclerosis*. 2000;151(1):318. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(00\)81450-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(00)81450-1)
44. Merlen G., Bidault-Jourdainne V., Kahale N., Glenisson M., Ursic-Bedoya J., Doignon I., Garcin I., Humbert L., Rainteau D., Tordjmann T. Hepatoprotective impact of the bile acid receptor TGR5. *Liver International*. 2020;40(5):1005-1015. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.14427>
45. Di Gregorio M. C., Cautela J., Galantini L. Physiology and physical chemistry of bile acids. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(4): 1780. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22041780>
46. Baghdasaryan A., Trauner M., Chiba P. Clinical application of transcriptional activators of bile salt transporters. *Molecular Aspects of Medicine*. 2014;37:57-76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2013.12.001>
47. Попова О. С., Агафонова Л. А. Особенности метаболизма желчных кислот у рыб. *Международный вестник ветеринарии*. 2022;(1):61-65. DOI: <https://doi.org/10.52419/issn2072-2419.2022.1.61>
- Popova O. S., Agafonova L. A. Features of bile acid metabolism in fish. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii* = International Journal of Veterinary Medicine. 2022;(1):61-65. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52419/issn2072-2419.2022.1.61>
48. Di Ciaula A., Garruti G., Baccetto R. L., Molina-Molina E., Bonfrate L., Wang D. Q-H., Portincasa P. Bile acid physiology. *Annals of hepatology*. 2018;16(S1):S4-S14. DOI: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5493>

49. Вэнг Г., Ор Я. С., Шень Ж., Син С., Лун Ц., Дай П., Грейнджер Б., Хэ Ц. Производные жёлчных кислот в качестве агонистов FXR/TGR5 и способы их применения: пат. № 2712099 Российская Федерация. № 2017134013: заявл. 30.03.2016; опубл. 24.01.2020. Бюл. 3. 122 с.

Weng G., Or Ya. S., Shen J., Xing S., Lun C., Day P., Granger B., Khe C. Derivatives of bile acids as FXR/TGR5 agonists and methods of their application: Patent RF, no. 2712099, 2020.

50. Гриневиц В. Б., Кравчук Ю. А., Арапханова М. М., Кон В. Е., Михайлова Л. В., Ратникова А. К. Роль жёлчных кислот в многообразии механизмов формирования печеночных проявлений метаболического синдрома. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;183(11):20-24.

DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-183-11-20-24>

Grinevich V. B., Kravchuk Yu. A., Arapkhanova M. M., Kon V. E., Mikhailova L. V., Ratnikova A. K. The role of bile acids in the variety of mechanisms of the formation of hepatic manifestations of metabolic syndrome. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020;183(11):20-24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-183-11-20-24>

51. Ильченко А. А. Жёлчные кислоты в норме и при патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;(4):3-13. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15217896>

Ilichenko A. A. Bile acids are normal and pathological. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2010;(4):3-13. (In Russ.).

URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15217896>

52. Evangelakos I., Heeren J., Verkade E., Kuipers F. Role of bile acids in inflammatory liver diseases. *Semin Immunopathol.* 2021;43:577-590. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00869-6>

Сведения об авторах

Кузнецов Юрий Евгеньевич, доктор вет. наук, доцент, доцент кафедры паразитологии имени Якимова В. Л., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Черниговская ул., 5, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, 196084, e-mail: secretary@spbguv.ru,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9095-7049>

Лунегов Александр Михайлович, кандидат вет. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии и токсикологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Черниговская ул., 5, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, 196084, e-mail: secretary@spbguv.ru,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4480-9488>

✉ **Понамарёв Владимир Сергеевич**, кандидат вет. наук, ассистент кафедры фармакологии и токсикологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Черниговская ул., 5, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, 196084, e-mail: secretary@spbguv.ru,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6852-3110>, e-mail: psevdopyos@mail.ru

Ромашова Елизавета Борисовна, аспирант кафедры паразитологии имени Якимова В. Л., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Черниговская ул., 5, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, 196084, e-mail: secretary@spbguv.ru,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0443-4079>

Information about the authors

Yury E. Kuznetsov, DSc in Veterinary Science, associate professor, associate professor at the Department of Parasitology named after Yakimov V. L., St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Chernihiv St., 5, Saint-Petersburg, Russian Federation, 196084, e-mail: secretary@spbguv.ru,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9095-7049>

Alexander M. Lunegov, PhD in Veterinary Science, associate professor, Head of the Department of Pharmacology and Toxicology, St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Chernihiv St., 5, Saint-Petersburg, Russian Federation, 196084, e-mail: secretary@spbguv.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4480-9488>

✉ **Vladimir S. Ponomarev**, PhD in Veterinary Science, teaching assistant at the Department of Pharmacology and Toxicology, St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Chernihiv St., 5, Saint-Petersburg, Russian Federation, 196084, e-mail: secretary@spbguv.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6852-3110>, e-mail: psevdopyos@mail.ru

Elizabeth B. Romashova, post-graduate student at the Department of Parasitology named after Yakimov V. L., St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Chernihiv St., 5, Saint-Petersburg, Russian Federation, 196084, e-mail: secretary@spbguv.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0443-4079>

✉ – Для контактов / Corresponding author