

10.1126/science.abf7258originally.  
9.TLR4 signaling selectively and directly promotes CGRP release from Vagal afferents in the mouse / L. Jia, S. Lee, J. K. Elmquist [et al.] // eNeuro. – 2021. – Vol. 8. – No 1. – P. 1-16. – DOI 10.1523/ENEURO.0254-20.2020.  
10.Wallace MC, Hamesch K, Lunova M, Kim Y, Weiskirchen R, Strnad P, et al. Standard operating procedures in experimental liver research: thioacetamide model

in mice and rats. Laboratory Animals. 2015; 49 (S1): 21–9  
11.Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных : Восьмое издание / Д. С. Гарбер, Р. В. Барби, Д. Т. Билицки [и др.] ; Под редакцией И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. – Восьмое издание. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью "ИРБИС", 2017. – 304 с. – ISBN 978-5-9909917-0-5.

УДК: 615.244:636.2.034

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2022.1.52

## ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ СОСТОЯНИЯ ГОМЕОСТАЗА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОПИСАТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

Кузнецов Ю.Е.- д. вет. наук., доц. каф. паразитологии им. В.Л. Якимова; Лунегов А.М.,-к.вет. н., доц., зав. каф. фармакологии и токсикологии (orcid.org/ 0000-0002-6852-3110), Понамарёв В.С.- асс. кафедры фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО СПбГУВМ (ORCID: 0000-0002-6852-3110), Ромашова Е.Б.- асп. каф. паразитологии им. В.Л. Якимова; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины»

**Ключевые слова:** печень, гепатология, желчные кислоты, гепатобилиарная система, систематический обзор. **Key words:** liver, hepatology, clearance test, hepatobiliary system, systematic review

*Работа выполнена при поддержке РНФ (проект № 22-26-00158). The work was supported by the Russian Science Foundation (project no. 22-26-00158).*



### РЕФЕРАТ

Заболевания гепатобилиарной системы занимают лидирующие позиции среди болезней незаразной этиологии у животных. Гепатопатии различного генеза наносят значительный экономический ущерб животноводческим хозяйствам вследствие снижения общей резистентности, снижения продуктивности, а также увеличением затрат на проведение как лечебных, так и профилактических мероприятий. Предпосылками для увеличения количества случаев подобных заболеваний служит, в основном, нарушение условий содержания и кормления животных.

Желчные кислоты все чаще оцениваются как сложные метаболические интеграторы и сигнальные факторы различных метаболических нарушений. Повышенное внимание к желчным кислотам как регуляторам обмена веществ привело к двум основным исследовательским вопросам: как изменяются желчекислотные доминанты при метаболических заболеваниях и как можно использовать активность желчных кислот для лечения метаболических заболеваний? Первый вопрос будет рассмотрен в данном обзоре. Нами был проведён поиск оригинальных исследований в научных базах PubMed, Elsevier Science (Scopus) и Clarivate Analytics (Web of Science) для выявления биохимических, сигналь-

ных и таргетных функций желчных кислот, после чего был проведён формализованный контент-анализ найденных публикаций. За последние годы большое внимание отведено желчным кислотам, не только как конечным продуктам обмена холестерина и основным компонентам желчи, но и их роли при ряде патологических состояниях организма. Таким образом, полученные различными исследователями данные показывают, что они могут быть маркерами дифференциальной диагностики между гепатопатиями различного генеза, что делает их одной из перспективнейших диагностических моделей.

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания гепатобилиарной системы занимают лидирующие позиции среди болезней незаразной этиологии у животных. Гепатопатии различного генеза наносят значительный экономический ущерб животноводческим хозяйствам вследствие снижения общей резистентности, снижения продуктивности, а также увеличением затрат на проведение как лечебных, так и профилактических мероприятий. Предпосылками для увеличения количества случаев подобных заболеваний служит, в основном, нарушение условий содержания и кормления животных.

Желчные кислоты все чаще оцениваются как сложные метаболические интеграторы и сигнальные факторы различных метаболических нарушений. Повышенное внимание к желчным кислотам как регуляторам обмена веществ привело к двум основным исследовательским вопросам: как изменяется желчекислотные доминанты при метаболических заболеваниях и как можно использовать активность желчных кислот для лечения метаболических заболеваний? Первый вопрос будет рассмотрен в данном обзоре.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведён поиск оригинальных исследований в научных базах PubMed, Elsevier Science (Scopus) и Clarivate Analytics (Web of Science) для выявления биохимических, сигнальных и таргетных функций желчных кислот, после чего был проведён формализованный контент-анализ найденных публикаций.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Желчные кислоты представляют собой плоские амфипатические молекулы с карбоксильным хвостом. На одной поверхности они отображают гидроксильную группу, а на другой они проецируют гид-

рофобные метильные группы [1]. Общая полярность и растворимость зависят от вида желчной кислоты и ее химической структуры. При низких концентрациях желчные кислоты растворяются в воде, тогда как при высоких концентрациях они самоассоциируются, образуя агрегаты, также известные как мицеллы. Это происходит потому, что гидрофобные поверхности множества молекул выстраиваются в линию, отталкивая воду, в то время как гидрофильные поверхности становятся ориентированными по отношению к окружающей воде.

У млекопитающих существует два основных биосинтетических пути для начала образования желчных кислот: классический или «нейтральный» и альтернативный или «кислотный» [2]. Синтез большинства желчных кислот включает классический путь, в котором гидроксирование стероидного ядра холестерина осуществляется холестериновой 7 $\alpha$ -гидроксилазой (CYP7A1), ферментом. При альтернативном пути в качестве исходных субстратов для синтеза желчных кислот используются окистеролы. Окисление боковой цепи стерола катализируется гидроксилазой стерола (например, гидроксилаза стерола-27, CYP27A1), а затем гидроксирование 7 $\alpha$  катализируется 25-гидроксихолестериновой гидроксилазой 7 $\alpha$ , CYP7B1 [3].

Промежуточные соединения окистерола, образующиеся в результате любого из этих путей, затем подвергаются дальнейшей модификации в печени. В присутствии стерола 12 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP8B1) промежуточное звено превращается в холевую кислоту; в ее отсутствие оно превращается в хенодезоксихолевую кислоту. Печеночная экспрессия гена CYP8B1, регулирует соотношение

холестерина к холевой кислоте и, как следствие, гидрофобность пула желчных кислот [4].

Желчные кислоты можно разделить на первичные и вторичные (иногда в классификациях встречаются и «третичные» желчные кислоты). Первичными желчными кислотами называются те, которые синтезируются в гепатоцитах из холестерина. Первичные желчные кислоты конъюгируются в гепатоцитах перед выделением в желчь. Существует пять признанных типов конъюгации, которые происходят в разных местах стероидного ядра и боковой цепи: N-ациламидирование глицином или таурином; сульфатирование; глюкуронирование сложных эфиров; эфирное конъюгирование и N-ацетилглюкозаминирование [5]. Первая из них, конъюгация карбоновой кислоты с концевой боковой цепью с глицином или таурином, выполняется специальным ферментом (аминокислотной N-ацилтрансферазой) и может рассматриваться как заключительная стадия синтеза желчных кислот, поскольку это происходит со всеми вновь синтезированными желчными кислотами в пероксисомах гепатоцитов перед выведением.

Конъюгация с таурином или глицином увеличивает растворимость желчных кислот и приводит к образованию молекулы, которая отрицательно заряжена при pH пищеварительных жидкостей (pH= 6-7). Кроме того, размер конъюгированной молекулы слишком велик, чтобы диффундировать через парацеллюлярные соединения. Благодаря этим факторам недавно выделенные конъюгированные желчные кислоты сильно концентрируются в просвете тонкой кишки, что имеет решающее значение для обеспечения переваривания липидов [6].

Хотя некоторые модификации желчных кислот образуются благодаря печеночным ферментам, кишечные бактерии играют важную роль в метаболизме первичных желчных кислот; например, линий крыс, изначально не имеющих микробиоты кишечника, имеют гораздо меньшее разнообразие желчных кислот, чем

контрольные животные. Желчных кислот, которые затем дополнительно биотрансформируются в печени после реабсорбции из кишечника, в некоторых текстах называются «третичными».

Существует высокоэффективная система сохранения и утилизации желчных кислот в организме, которая называется энтерогепатической циркуляцией. После синтеза в печени соли желчи выделяются в желчные протоки, откуда они либо попадают в кишечник, либо хранятся в желчном пузыре. При приеме пищи холецистокинин вызывает сокращение и опорожнение желчного пузыря, вызывая секрецию желчи через желчные протоки в кишечник, где происходит эмульгирование питательных веществ. Подавляющее большинство выделяемых желчных кислот (95%) затем перемещается по портальной циркуляции обратно в печень. Оставшиеся 5% выводятся с калом и заменяются вновь синтезированными желчными кислотами в печени из холестерина. Этот цикл повторяется от 4 до 20 раз в день в зависимости от вида животного [7].

Желчные кислоты обладают прямыми эмульгирующими и солюбилизующими свойствами в отношении люминальных липидов. Кроме того, они действуют как сигнальные молекулы на различные рецепторы, оказывая влияние на метаболизм. Отдельные желчные кислоты различаются по своей способности связываться с различными рецепторами и стимулировать их. Большое разнообразие циркулирующих желчных кислот, которые участвуют в динамическом процессе синтеза, циклирования и модификации в ответ на факторы окружающей среды позволяют моделировать реакции, стимулируемые желчными кислотами [8].

Общая и индивидуальная концентрация желчных кислот в различных физиологических состояниях сильно зависит от состояния обмена веществ. Химическое разнообразие различных видов желчных кислот и их широкий диапазон концентраций могут затруднить всесторонний анализ. Часто существует компромисс

между охватом желчной кислотой и скоростью пропускания. Желчные кислоты чаще всего анализируются из плазмы периферической крови, хотя они могут быть извлечены из других биожидкостей, обычно из кала, содержимого просвета кишечника и мочи[9].

Важная роль желчных кислот в патогенезе и лечении заболеваний гепатобилиарной системы повысила интерес к исследованиям в области молекулярной биологии желчных кислот[10]. Нужно отметить, что диапазон специфических эффектов ЖК гораздо шире, чем это может быть объяснено только лишь их гидрофобными / гидрофильными свойствами. Как оказалось, желчные кислоты, подобно некоторым гормонам, могут связываться со специфическими рецепторами клеточного ядра, контролируя таким образом, транскрипцию и экспрессию белков, необходимых для синтеза и транспорта желчных кислот[11,12].

Ярко выраженные уровни газохроматографических показателей желчных кислот и их взаимосвязь с клинико - диагностическими значениями у животных с различными гепатопатиями могут послужить основой для разработки новых клинически направленных, доступных методов диагностики заболевания[13,14].

#### **ВЫВОДЫ**

За последние годы большое внимание отведено желчным кислотам, не только как конечным продуктам обмена холестерина и основным компонентам желчи, но и их роли при ряде патологических состояниях организма. Полученные различными исследователями данные показывают, что они могут быть маркерами дифференциальной диагностики между гепатопатиями различного генеза, что делает их одной из перспективнейших диагностических моделей.

**BILE ACIDS AS A DIAGNOSTIC INDICATOR OF THE STATE OF HOMEOSTASIS: A SYSTEMATIC DESCRIPTIVE ANALYSIS.** Kuznetsov Yu.E., doctor of vet. Sci., Associate Professor department of parasitology named after V.L. Yakimov; Lunegov A.M., Ph.D. Sciences, Associate Professor, Head. depart-

**ment pharmacology and toxicology (orcid.org/ 0000-0002-6852-3110), Ponamarev V.S. - assistant of the Department of Pharmacology and Toxicology, Romashova E.B., PhD student parasitology department of parasitology named after V.L. Yakimov. ( St. Petersburg State University of Veterinary Medicine).**

#### **ABSTRACT**

Diseases of the hepatobiliary system occupy a leading position among diseases of non-contagious etiology in animals. Hepatopathy of various origins cause significant economic damage to livestock farms due to a decrease in overall resistance, a decrease in productivity, as well as an increase in the cost of both therapeutic and preventive measures. The prerequisites for an increase in the number of cases of such diseases are mainly violations of the conditions of keeping and feeding animals.

Bile acids are increasingly being evaluated as complex metabolic integrators and signaling factors for various metabolic disorders. Increased attention to bile acids as metabolic regulators has led to two main research questions: how do bile acid dominants change in metabolic diseases and how can the activity of bile acids be used to treat metabolic diseases? Both issues will be addressed in this review. We searched for original studies in the scientific databases PubMed, Elsevier Science (Scopus) and Clarivate Analytics (Web of Science) to identify the biochemical, signaling and target functions of bile acids, after which a formalized content analysis of the found publications was carried out. In recent years, much attention has been paid to bile acids, not only as the end products of cholesterol metabolism and the main components of bile, but also their role in a number of pathological conditions of the body. Thus, the data obtained by various researchers show that they can be markers of differential diagnosis between hepatopathy of various origins, which makes them one of the most promising diagnostic models.

#### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Copple, B. L. Pharmacology of bile acid receptors: Evolution of bile acids from simple detergents to complex signaling mole-

- cules / B. L. Copple, T. Li // *Pharmacological Research*. – 2016. – Vol. 104. – P. 9-21. – DOI 10.1016/j.phrs.2015.12.007.
2. Bile acid receptors and gastrointestinal functions / A. L. Ticho, P. Malhotra, P. K. Dudeja [et al.] // *Liver Research*. – 2019. – Vol. 3. – No 1. – P. 31-39. – DOI 10.1016/j.livres.2019.01.001.
3. Alpini, G. Bile acid signaling and biliary functions / G. Alpini, H. Francis, H. Jones // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2015. – Vol. 5. – No 2. – P. 123-128. – DOI 10.1016/j.apsb.2015.01.009.
4. Shin, D. J. Bile Acid-Activated Receptors: A Review on FXR and Other Nuclear Receptors / D. J. Shin, L. Wang // *Handbook of experimental pharmacology*. – 2019. – Vol. 256. – P. 51-72. – DOI 10.1007/164\_2019\_236.
5. Lourenço, R. Taurine: A conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease / R. Lourenço, M. E. Camilo // *Nutricion Hospitalaria*. – 2002. – Vol. 17. – No 6. – P. 262-270.
6. Singh, I. Biochemistry of peroxisomes in health and disease / I. Singh // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 1997. – Vol. 167. – No 1-2. – P. 1-29.
7. Howard, A. Mechanisms and prospects of food protein hydrolysates and peptide-induced hypolipidaemia / A. Howard, C. C. Udenigwe // *Food and Function*. – 2013. – Vol. 4. – No 1. – P. 40-51. – DOI 10.1039/c2fo30216k.
8. Microbial impact on cholesterol and bile acid metabolism: current status and future prospects / A. Kriaa, M. Bourgin, A. Potiron [et al.] // *Journal of Lipid Research*. – 2019. – Vol. 60. – No 2. – P. 323-332. – DOI 10.1194/jlr.R088989.
9. El-Sayed, A. F. M. Is dietary taurine supplementation beneficial for farmed fish and shrimp? A comprehensive review / A. F. M. El-Sayed // *Reviews in Aquaculture*. – 2014. – Vol. 6. – No 4. – P. 241-255. – DOI 10.1111/raq.12042.
10. Modica, S. Nuclear bile acid receptor FXR as pharmacological target: Are we there yet? / S. Modica, A. Moschetta // *FEBS Letters*. – 2006. – Vol. 580. – No 23. – P. 5492-5499. – DOI 10.1016/j.febslet.2006.07.082.
11. Kersten, S. Integrated physiology and systems biology of PPAR $\alpha$  / S. Kersten // *Molecular Metabolism*. – 2014. – Vol. 3. – No 4. – P. 354-371. – DOI 10.1016/j.molmet.2014.02.002.
12. Joyce, S. A. Bile Acid Modifications at the Microbe-Host Interface: Potential for Nutraceutical and Pharmaceutical Interventions in Host Health / S. A. Joyce, C. G. M. Gahan // *Annual Review of Food Science and Technology*. – 2016. – Vol. 7. – P. 313-333. – DOI 10.1146/annurev-food-041715-033159.
13. Ito, T. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications / T. Ito, J. Azuma, S. W. Schaffer // *Amino Acids*. – 2012. – Vol. 42. – No 5. – P. 1529-1539. – DOI 10.1007/s00726-011-0883-5.
14. Nebert, D. W. Human cytochromes P450 in health and disease / D. W. Nebert, K. Wikvall, W. L. Miller // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. – 2013. – Vol. 368. – No 1612. – DOI 10.1098/rstb.2012.0431.