

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНТЕРОГЕПАТИЧЕСКОЙ ЦИРКУЛЯЦИИ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ В КОНТЕКСТЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Ю.Е. Кузнецов, доктор ветеринарных наук, доцент

А.М. Лунегов, кандидат ветеринарных наук, доцент

В.С. Понамарёв, кандидат ветеринарных наук

Е.Б. Ромашова

Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: psevdopyos@mail.ru

Ключевые слова: жёлчные кислоты, энтерогапатическая циркуляция, гепатобилиарная система.

Реферат. Энтерогапатическая циркуляция жёлчных кислот представляет собой строго регулируемый процесс секреции данных соединений, кишечной реабсорбции и обратного транспорта в печень. Нарушение этого процесса имеет значительные последствия для гомеостаза желудочно-кишечного тракта, печени и всего организма. Данный процесс жёстко контролируется регуляторными ферментативными реакциями с отрицательной обратной связью, что приводит к поддержанию пула и адекватного гомеостаза жёлчных кислот. Основная цель данной статьи – рассмотреть механизм энтерогапатической циркуляции жёлчных кислот и оценить их роль как в формировании патологий гепатобилиарной системы различного генеза, так и в качестве предиктора подобных процессов. Нами был проведён поиск оригинальных исследований в научных базах PubMed, Elsevier Science (Scopus) и Clarivate Analytics (Web of Science) за последние 20 лет для выявления особенностей протекания вышеописанных процессов, после чего был проведён формализованный контент-анализ найденных публикаций. Теоретически каждый фактор, нарушающий энтерогапатическую циркуляцию, приводит к патологиям гепатобилиарной системы. Тем не менее все еще остается много неизвестных аспектов, когда речь идет о регуляции гомеостаза жёлчных кислот в энтерогапатическом кровообращении. В последние несколько десятилетий считается, что наиболее важными предпосылками возникновения гепатопатий являются гиперсекреция жёлчного холестерина и перенасыщение им желчи. Не менее важной проблемой является изменение пула жёлчных кислот, так как разные его представители различаются как по химической активности, так и механизмом действия (от цитотоксичности до цитопротекции).

ENTEROHEPATIC CIRCULATION OF BILE ACIDS AND ITS ROLE IN PATHOLOGIES OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM

Yu.E. Kuznetsov, Doctor of Veterinary Sciences, Associate Professor

A.M. Lunegov, candidate of veterinary sciences, associate professor

V.S. Ponomarev, candidate of veterinary sciences

E.B. Romashova

St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, St. Petersburg, Russia

E-mail: psevdopyos@mail.ru

Keywords: Bile acids, Enterohepatic circulation, hepatobiliary system

Abstract: Enterohepatic circulation of bile acids is a highly regulated process of secretion of these compounds, intestinal reabsorption and reverse transport to the liver. Violation of this process has significant consequences for the homeostasis of the gastrointestinal tract, liver and the whole organism. This process is tightly controlled by regulatory enzymatic reactions with negative feedback, which leads to the maintenance of a pool and adequate homeostasis of bile acids. The main purpose of this article is to consider the mechanism of enterohepatic circulation of bile acids and evaluate their role both in the formation of pathologies of the hepatobiliary system of various origins, and as a predictor of such processes. We searched for original studies in the scientific databases PubMed, Elsevier Science (Scopus) and Clarivate Analytics (Web of Science) over the past 20 years to identify the features of the above processes, after which a formalized content analysis of the found publications was carried

нескольких различных оксистерольных соединений [16–18].

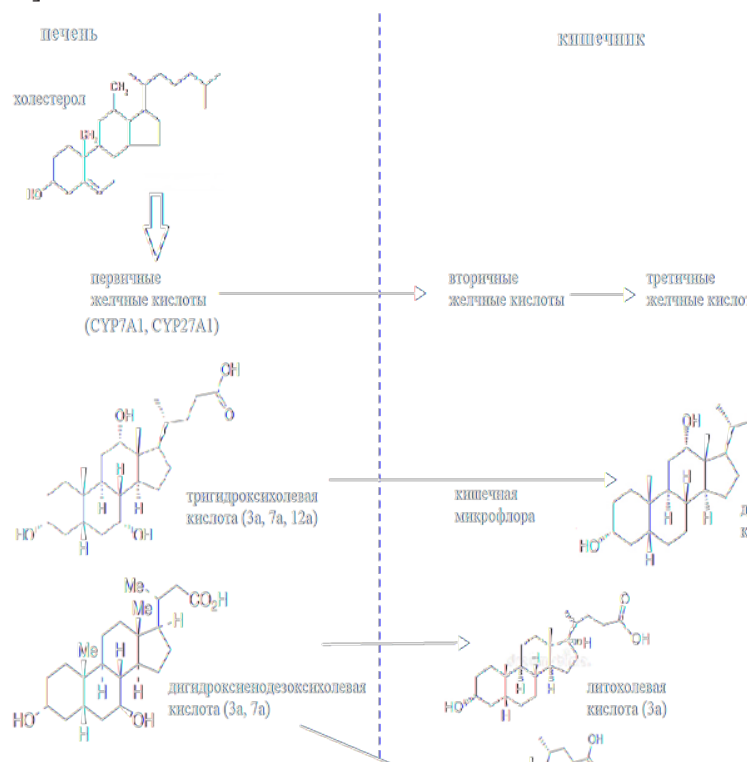


Рис. 1. Схема синтеза жёлчных кислот на примере холевой кислоты

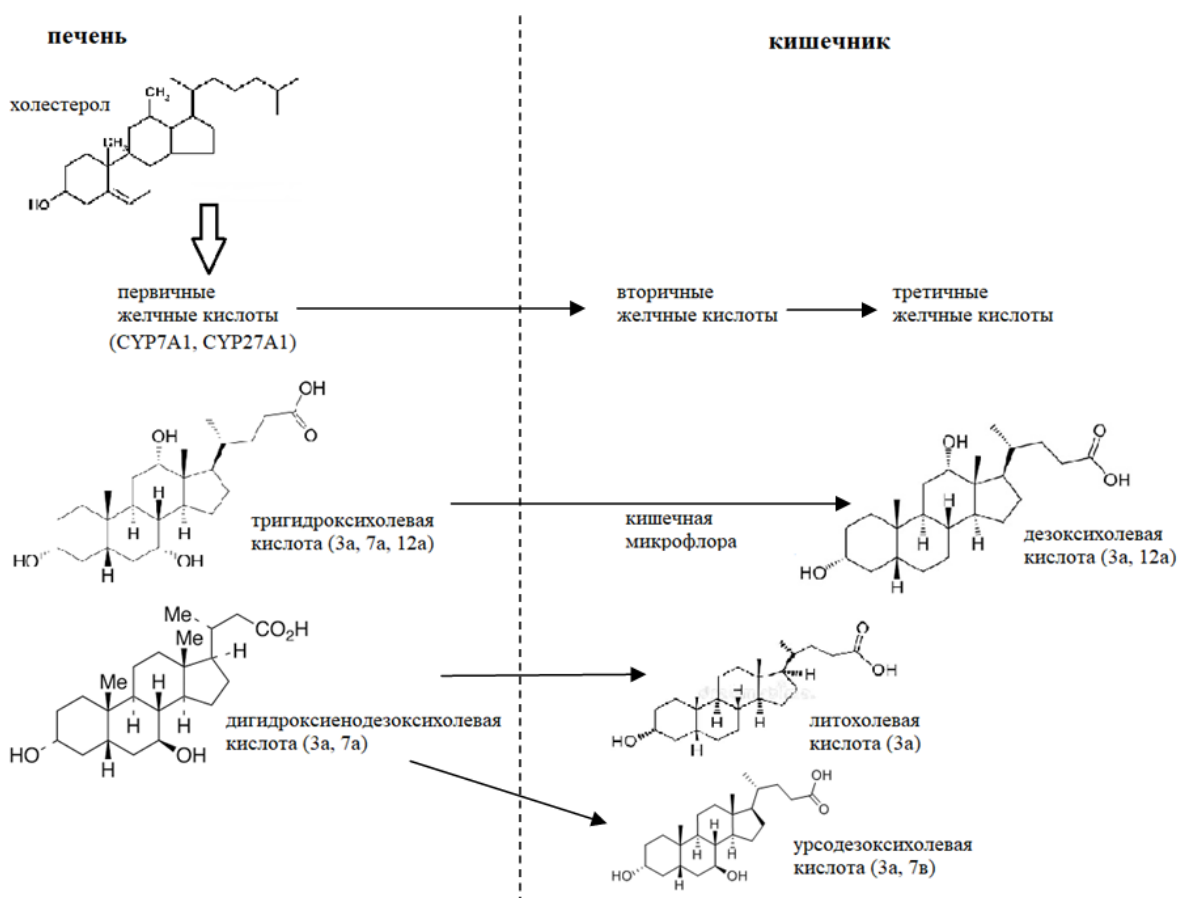


Рис. 2. Схематичное изображение путей синтеза жёлчных кислот

Классический путь синтеза жёлчных кислот инициируется 7 α -гидроксилазой (CYP7A1), которая стимулирует 7 α -гидроксилирование холестерина с синтезом 7 α -гидроксихолестерола. Альтернативный путь инициируется стерин-27-гидроксилазой (CYP27A1), которая продуцирует промежуточный 27-гидроксихолестерол. В тонком и толстом кишечнике происходит бактериальная деконъюгация, дегидрогенизация, 7 α -дегидроксилирование и эпимеризация первичных жёлчных кислот, которые впоследствии становятся вторичными. В дальнейшем, также под действием микрофлоры кишечника, вторичные жёлчные кислоты биотрансформируются до третичных [15].

На канальцевой мембране гепатоцитов высокоспециализированные соединения, называемые транспортерами, опосредуют экскрецию отдельных компонентов жёлчи, таких как жёлчные кислоты, фосфолипиды и холестерин. При гепатоцеллюлярных нарушениях жёлчные кислоты также могут релоцироваться обратно в синусоидальную кровь для индукции гепатопротективных свойств, а затем элиминироваться вместе с естественными выделениями [19–21].

Эпителиальные клетки жёлчных протоков (холангиоциты) являются важными модификаторами желчеобразования (рис. 3), способствуя выведению бикарбонатных солей, а желчные протоки действуют подобно дренажной системе, способствуя поступлению жёлчных кислот в кишечник [22, 23].

После того, как гепатоциты секретируют жёлчные кислоты в жёлчный проток, происходит их модификация во время прохождения через жёлчное дерево с вовлечением органических анионных и электролитных транспортных белков, экспрессируемых клетками эпителия жёлчных путей [24–26].

Физиологическая роль поглощения жёлчных кислот холангиоцитами, вероятно, связана с регуляторным влиянием жёлчных солей

на внутриклеточные сигнальные механизмы, включая секрецию холангиоцеллюлярного мучина и бикарбонатных солей [27].

Жёлчные кислоты в основном активно поглощаются в терминальной подвздошной кишке, за исключением относительно небольшой доли пассивного поглощения в проксимальном отделе тонкой кишки и толстой кишке [28, 29]

Заключительным этапом энтерогепатической циркуляции жёлчных солей является извлечение их из плазмы портальной крови гепатоцитами, тогда как гораздо меньшее количество – из печеночной артерии, и они эффективно удаляются во время их первого прохождения через печеночные синусоиды гепатоцеллюлярными системами поглощения [30, 31].

Примерно 95 % жёлчных кислот, распределенных в двенадцатиперстной кишке, реабсорбируются в венозную кровь в подвздошной и ободочной кишке, а затем через брыжеечную вену поступают в воротную вену печени, после чего приближаются к её синусоидам [32].

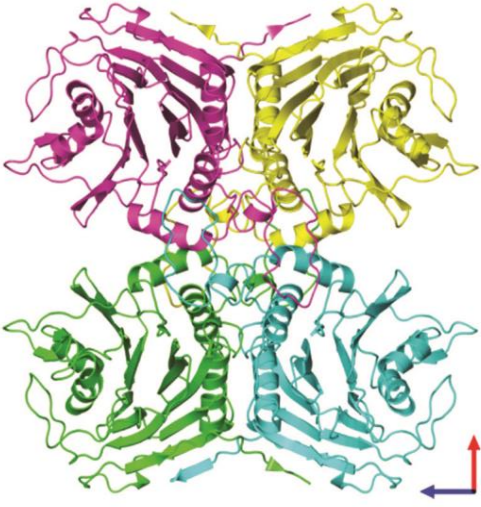
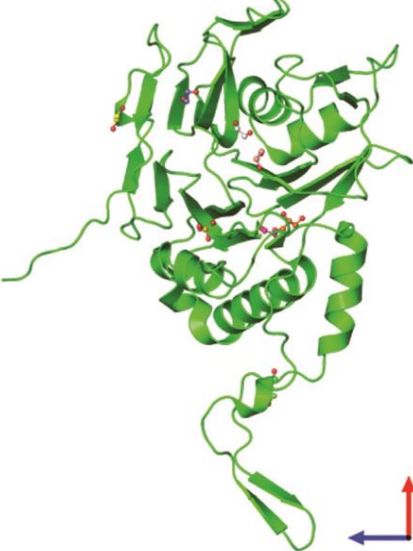
Гепатоциты повторно метаболизируют жёлчные кислоты из синусоидальной крови, в то время как остаточные количества сохраняются в системном кровотоке. После биотрансформации происходит процесс резекретации в жёлчные протоки. Данный процесс изменения жёлчных кислот проходит по типу деконъюгации и катализируется ферментом – гидролазой жёлчных солей (BSH), синтезируемой некоторыми видами лактобактерий. Гидролазы жёлчных солей являются членами семейства N-концевых нуклеофильных гидролаз, характеризующихся автокаталитической активацией N-концевым нуклеофилом и последующим расщеплением амидной связи [33–35]. По данным Европейского банка информации о белковых соединениях (PDBe) [36], в настоящее время известно 15 различных конфигураций гидролаз жёлчных солей (таблица).




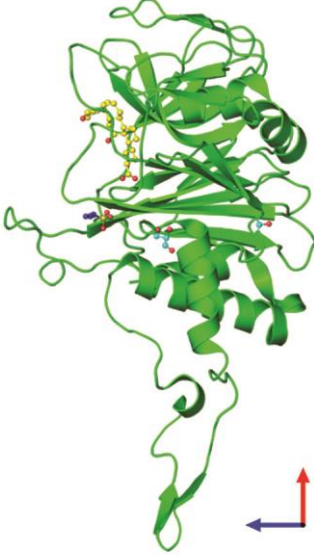
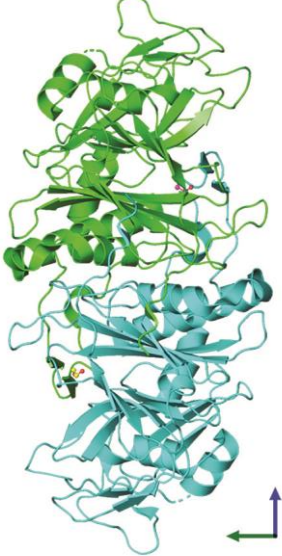
Рис. 3. Основные этапы жёлчеобразования в контексте сохранения гомеостаза энтерогепатической циркуляции

Таблица 1

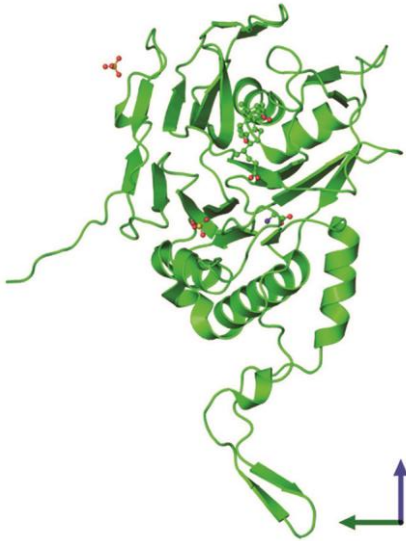
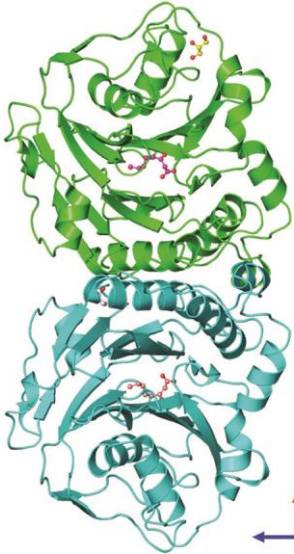

Известные гидролазы желчных кислот

Код PDBe	Условное название	Микроорганизм-продуцент	Дата открытия	Исследователи, открывшие фермент	Структурная организация
1	2	3	4	5	6
4w13	Гидролаза желчной соли из <i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> T2	11.11.2015	Ramasamy S., Chand D., Suresh C.G.	
2rg2	Вариант R18L гидролазы конъюгированных желчных кислот из <i>Clostridium perfringens</i>	<i>Clostridium perfringens</i>	17.02.2009	Rossmann M., Saenger W.	

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6
2rf8	Мутантная С2А-конъюгирующая гидролаза желчных кислот из <i>Clostridium perfringens</i>	<i>Clostridium perfringens</i>	7.10.2008.	Rossmann M., Saenger W.	
2bjf	Конъюгирующая гидролаза желчных кислот из <i>Clostridium perfringens</i> в комплексе с продуктами реакции таурином и дезоксихолатом	<i>Clostridium perfringens</i>	03.03.2005.	Rossocha M., Schultz-Heienbrok R., Von Moeller H., Coleman J.P., Saenger W.	
2bjg	Конъюгирующая гидролаза желчных кислот из <i>Clostridium perfringens</i> в комплексе с продуктами реакции таурином и дезоксихолатом	<i>Clostridium perfringens</i>	03.05.2005	Rossocha M., Schultz-Heienbrok R., Von Moeller H., Coleman J.P., Saenger W.	

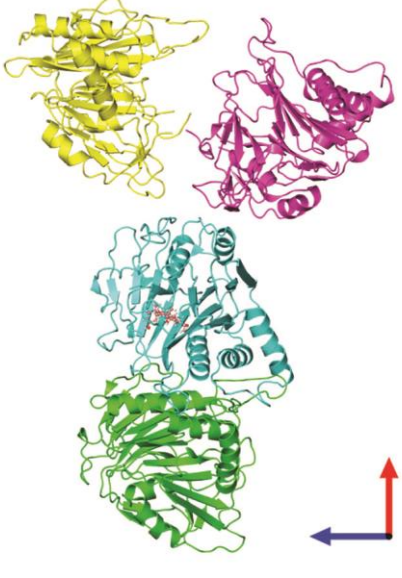
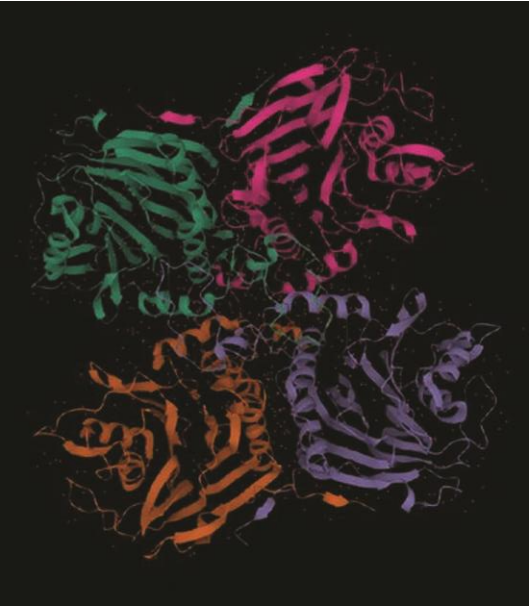
Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6
2п с	Конъюгирующая гидролаза желчных кислот из <i>Clostridium perfringens</i> в комплексе с продуктами реакции глицином и холатом	<i>Clostridium perfringens</i>	17.02.2009	Rossmann M., Saenger W.	
5x9i	Уникальный мутант-член хололиглицингидролазы (CGH) (C1S) от <i>Shewanella loihica PV-4</i>	<i>Shewanella loihica PV-4</i>	7.03.2018.	Ramasamy S., Philem P., Yadav Y.	
5gs7	Мутант Cys2Ala гидролазы желчной соли из <i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	16.08.2017.	Ramasamy S., Deepak C., Varshney N.K., Suresh C.G.	

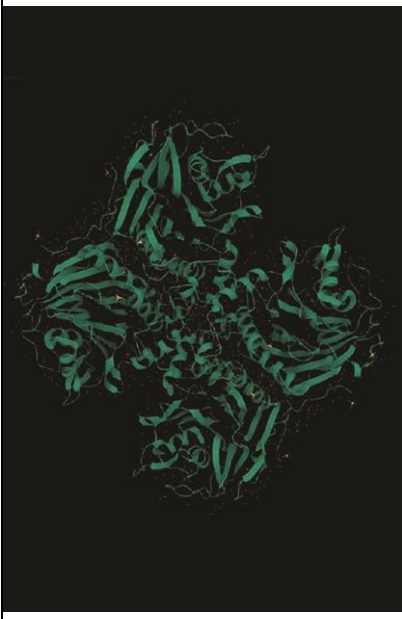

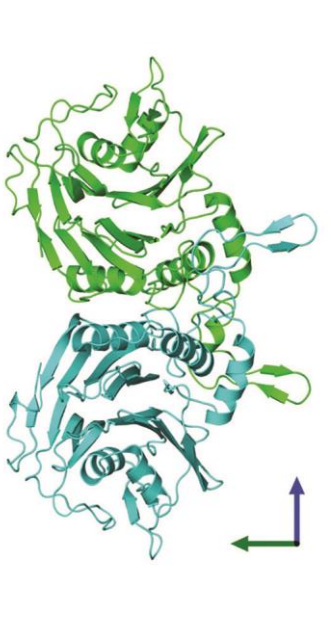
Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6
5j9r	Пенициллин V ацилазы из <i>Agrobacterium tumefaciens</i>	<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	21.06.2017	Ramasamy S., Avinash V.S., Pundle A.V.	
5hke	Гидролаза желчной соли из <i>Lactobacillus salivarius</i>	<i>Lactobacillus salivarius</i>	11. 05.2016.	Hu X-J	

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6
бш4	Гидролаза желчной соли из <i>Vacteroides thetaioamicron</i> с ковалентным ингибитором	<i>Vacteroides thetaioamicron</i>	19.02.2020.	Seegar T.C.M.	
7sve	Гидролаза желчной соли А из <i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	25.01.2023.	Walker M.E., Redimbo M.R.	

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6
7svk	Гидролаза жёлчной соли из <i>Lactobacillus reuteri</i>	<i>Lactobacillus reuteri</i>	25.01.2023.	Walker M.E., Beatty V.V., Redinbo M.R.	
2hez	Гидролаза жёлчной соли из <i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Bifidobacterium longum</i>	19.09.2006.	Suresh C.G., Kumar R.S., Brannigan J.A.	
2hf0	Гидролаза жёлчной соли из <i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Bifidobacterium longum</i>	19.09.2006.	Suresh C.G., Kumar R.S., Brannigan J.A.	

Данный фермент, продуцируемый несколькими видами бактерий в желудочно-кишечном тракте животных, в основном способствует разрушению глицин- или таурин-связанных видов жёлчных кислот за счёт гидролиза амидных связей с образованием первичных (неконъюгированных) жёлчных кислот. Процесс является обратимым, большинство продуктов деконъюгации подвергаются дегидроксилированию и восстанавливаются до вторичных жёлчных кислот под действием фермента никотинамидадениндинуклеотидфосфата [37].

Отдельно следует отметить роль кишечного микробиома в энтерогепатической циркуляции жёлчных кислот, так как он является одним из определяющих факторов их вторичного формирования и, следовательно, напрямую влияет, в том числе, на показатели гидрофобности и гидрофильности жёлчкислотного пула. Первичные жёлчные кислоты, «выпадающие» из энтерогепатической циркуляции, концентрируются в различных отделах толстого кишечника животных, где, по данным некоторых исследований, присутствует более 1000 видов микроорганизмов, которые представлены различными бактериями, археями, и грибами. Большая часть среды толстого кишечника является анаэробной, в ней способны существовать как облигатные, так и факультативные бактерии.

В настоящее время, в рамках изучения коморбидных патологий по оси «кишечник-печень» ведутся фундаментальные исследования о влиянии дисбиотических состояний на функциональность гепатобилиарной системы. Так, по данным G. Kakiyama и соавторов [38], при нарушении видового состава и количественного соотношения бактериальных и грибковых микроорганизмов в ЖКТ наблюдается достоверное микробиоценоз-опосредованное изменение пула жёлчных кислот со смещением в сторону увеличения синтеза цитотоксичных и уменьшения количества цитопротективных жёлчных кислот. В то же время H.J. Fukui установил ведущую роль изменения микробиоты кишечника в патогенезе цирроза печени посредством изменения соотношения между собственно «печеночными» жёлчными кислотами и теми, которые образовались под действием микрофлоры [39]. Данные научные публикации позволяют сделать вывод о влиянии дисбиозов желудочно-кишечного тракта на энтерогепатическую циркуляцию жёлчных кислот и впоследствии на возникновение гепатобилиарных патологий.

Отсутствует единое мнение, что конкретно является субстратом для активации действия

BSH, однако большинство исследователей считают, что им являются либо аминокислотные группы (глицин и таурин), либо холатное стероидное ядро жёлчной кислоты. В нескольких литературных источниках сообщалось, что среди BSH, субстратом которых являются аминокислотные фрагменты, гидролиз гликоконъюгированных жёлчных кислот обычно более эффективен, чем тауроконъюгированных [40, 41].

В поддержании энтерогепатической циркуляции жёлчных кислот принимают участие особые химические соединения – транспортёры жёлчных кислот. Так, активность всасывания солюбилизирующих агентов из просвета подвздошной кишки напрямую зависит от апикального натрий-зависимого транспортёра жёлчных кислот [42].

Экспрессия транспортёров жёлчных кислот в энтерогепатической циркуляции определяется не только системами поглощения и оттока, но и ключевыми синтетическими ферментами жёлчных кислот. Для обеспечения баланса между синтезом, поглощением и экскрецией экспрессия транспортёров жёлчных кислот жестко регулируется [43, 44].

Считается, что все представители пула жёлчных кислот проходят через процесс энтерогепатической циркуляции с одинаковой скоростью и по одному и тому же циклу. Однако данное предположение может быть не совсем верным, поскольку из некоторых литературных источников известно, что конъюгированные с глицином дигидроксижёлчные кислоты всасываются преимущественно в проксимальной зоне терминальной подвздошной кишки, в отличие от конъюгированных с таурином тригидроксижёлчных кислот.

Отдельно следует обозначить те факторы, которые могут изменить процесс энтерогепатической циркуляции. На абсорбцию, биотрансформацию и энтерогепатическую циркуляцию могут влиять количественный состав пула жёлчных кислот, индивидуальные конституциональные особенности, пол животного, его возраст, а также некоторые фармакологические препараты.

ВЫВОДЫ

1. Регулирование метаболизма жёлчных кислот является одним из важнейших звеньев поддержания гомеостаза живых организмов, которое заключается в непрекращающейся компенсации потерь жёлчных кислот с целью поддержания постоянного качественного и количественного размера их пула.

2. Обзор основных физиологических механизмов энтерогепатической циркуляции желчных кислот с совокупностью знаний о возможных путях их синтеза, механизмах и основных этапах желчеобразования, ферментативных системах и способах их активации, а также о способах поддержания и влияющих эндо- и экзогенных факторах могут способствовать как дальнейшему изучению предикторной

функции данных соединений, так и находить в будущем актуальные и эффективные точки приложения лекарственных препаратов с целью рациональной фармакокоррекции патологий гепатобилиарной системы.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-26-00158, <https://rscf.ru/project/22-26-00158/>.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Reshetnyak V.I.* Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation // World Journal of Gastroenterology. – 2013. – Vol. 19. – N 42. – P. 7341–7360. – DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7341.
2. Щелоченков С.В. Роль желчных кислот в канцерогенезе желудка // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 30. – С. 50–55. – DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-30-50-55.
3. *Granero G.E., Amidon G.L.* Possibility of enterohepatic recycling of ketoprofen in dogs // International Journal of Pharmaceutics. – 2008. – Vol. 349, N 1–2. – P. 166–171. – DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.08.005.
4. *Development* and application of new methods of correction and prevention of metabolic diseases in Holstein cattle / I.S. Stepanov, I.I. Kalugniy, D.S. Markova [et al.] // IOP conference series: earth and environmental science: Agriculture, field cultivation, animal husbandry, forestry and agricultural products. – Smolensk. – 2021. – P. 022–030. – DOI: 10.1088/1755-1315/723/2/022030.
5. *Diagnosis* of hepatopathy in Holstein cattle with metabolic disorders / I.I. Kalugniy, D.S. Markova, A.V. Yashin [et al.] // IOP conference series: earth and environmental science: Agriculture, field cultivation, animal husbandry, forestry and agricultural products. – Smolensk, 2021. – P. 022–029.
6. *Dosch A.R., Imagawa D.K., Jutric Z.* Bile Metabolism and Lithogenesis: An Update // Surgical Clinics of North America. – 2019. – Vol. 99, N 2. – P. 215–229. – DOI: 10.1016/j.suc.2018.12.003.
7. *Костюченко Л.Н., Кузьмина Т.Н., Смирнова О.А.* Роль желчных кислот в обеспечении энтерогепатической циркуляции при проведении нутриционной реабилитации после обширных резекций кишечника // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, N 8. – С. 62–65.
8. *Agellon L.B.* Bile acids: At the crossroads of sterol, fat and carbohydrate metabolism // Biochemistry of Atherosclerosis. – 2006. – P. 186–201. – DOI: 10.1007/0-387-36279-3_10.
9. *Bile acids and their signaling pathways: Eclectic regulators of diverse cellular functions* / E Scotti., F. Gilardi, C. Godio [et al.] // Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS). – 2007. – Vol. 64, N 19–20, P. 2477–2491. – DOI: 10.1007/s00018-007-7280-y.
10. *Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э.* Физиология желчи // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 4–2 (80). – С. 341–346.
11. *Hepatobiliary* excretion and enterohepatic circulation of colchicine in rats / J.Y. Chen, S.M. Huang, C.Y. Liu [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2008. – Vol. 350, N 1–2. – P. 230–239. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.08.052.
12. *Hofmann A.F.* Bile Acids and the Enterohepatic Circulation // The Liver: Biology and Pathobiology: Fifth Edition. – 2009. – P. 287–304. – DOI: 10.1002/9780470747919.ch20.
13. *Van De Peppel I.P., Verkade H.J., Jonker J.W.* Metabolic consequences of ileal interruption of the enterohepatic circulation of bile acids // American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology. – 2020. – Vol. 319, N 5. – P. G619–G625. – DOI: 10.1152/AJPGI.00308.2020.
14. *Snyder H.* Literature Review as a Research Methodology: An Overview and Guidelines // Journal of Business Research. – 2019. – Vol. 104. – P. 333–339. – DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JBUSRES.2019.07.039>.

15. *Bile acid physiology* / A. Di Ciaula, G. Garruti, R. Lunardi Baccetto [et al.] // *Annals of hepatology*. – 2017. – Т. 16, N. 1. – С. 4–14.
16. *Bile acid profiles within the enterohepatic circulation in a diabetic rat model after bariatric surgeries* / M. Wei, Y. Shao, Q.R. Liu [et al.] // *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2018. – Vol. 314, N 5. – P. G537–G546. – DOI: 10.1152/ajpgi.00311.2017.
17. *Enterohepatic circulation of bile acids and their emerging roles on glucolipid metabolism* / J.M. Chen, C. Liu, Y. Wan [et al.] // *Steroids*. – 2021. – Vol. 165. – P. 108757. – DOI: 10.1016/j.steroids.2020.108757.
18. *2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-elicited effects on bile acid homeostasis: Alterations in biosynthesis, enterohepatic circulation, and microbial metabolism* / A.K. Fader, R. Nault, T.R. Zacharewski [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7, N 1. – P. 5927. – DOI: 10.1038/s41598-017-05656-8.
19. *Chow M.D., Lee Y.H., Guo G.L.* The role of bile acids in nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2017. – Vol. 56. – P. 34–44. – DOI: 10.1016/j.mam.2017.04.004.
20. *Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э.* Механизм формирования "литогенной" желчи // *Дневник казанской медицинской школы*. – 2017. – № 4 (18). – С. 123–127.
21. *Ойроткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Гиоева И.З.* Роль микробиоты кишечника в патогенезе дислипидемии и ассоциированных метаболических нарушений // *Доказательная гастроэнтерология*. – 2017. – Т. 6, N 2. – С. 29–34. – DOI: 10.17116/dokgastro20176229-34.
22. *Желчные кислоты как диагностический показатель состояния гомеостаза: систематический описательный анализ* / Ю.Е. Кузнецов, А.М. Лунегов, В.С. Понамарев [и др.] // *Международный вестник ветеринарии*. – 2022. – № 1. – С. 52–56. – DOI: 10.52419/issn2072-2419.2022.1.52.
23. *Попова О.С., Агафонова Л.А.* Особенности метаболизма желчных кислот у рыб // *Международный вестник ветеринарии*. – 2022. – № 1. – С. 61–65. – DOI: 10.52419/issn2072-2419.2022.1.61.
24. *A Physiology-Based Model of Bile Acid Distribution and Metabolism Under Healthy and Pathologic Conditions in Human Beings* / V. Voronova, V. Sokolov, K. Peskov [et al.] // *CMGH Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 10, N 1, P. 149–170. – DOI: 10.1016/j.jcmgh.2020.02.005.
25. *Лунегов А.М., Понамарев В.С.* Влияние препарата на основе вторичных желчных кислот на регенерацию паренхимы печени при моделировании токсического гепатита // *Аграрная наука*. – 2021. – № 10. – С. 24–26. – DOI: 10.32634/0869-8155-2021-353-10-24-26.
26. *Dosch A.R., Imagawa D.K., Jutric Z.* Bile Metabolism and Lithogenesis: An Update // *Surgical Clinics of North America*. – 2019. – Vol. 99, N 2. – P. 215–229. – DOI 10.1016/j.suc.2018.12.003.
27. *Cholesterol metabolism: A review of how ageing disrupts the biological mechanisms responsible for its regulation* / E.A. Morgan, S.J. Wilkinson, M.T. Mc Auley [et al.] // *Ageing Research Reviews*. – 2016. – Vol. 27. – P. 108–124. – DOI: 10.1016/j.arr.2016.03.008.
28. *The Contributing Role of Bile Acids to Metabolic Improvements After Obesity and Metabolic Surgery* / F. Fouladi, K.J. Steffen, J.E. Mitchell [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2016. – Vol. 26, No 10. – P. 2492–2502. – DOI 10.1007/s11695-016-2272-3.
29. *Baghdasaryan A., Trauner M., Chiba P.* Clinical application of transcriptional activators of bile salt transporters // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2014. – Vol. 37. – P. 57–76. – DOI: 10.1016/j.mam.2013.12.001.
30. *Guts and gall: Bile acids in regulation of intestinal epithelial function in health and disease* / P. Hegyi, J. Maléth, J.R. Walters [et al.] // *Physiological Reviews*. – 2018. – Vol. 98, No 4. – P. 1983–2023. – DOI: 10.1152/physrev.00054.2017.
31. *Dawson P.A.* Bile Acid Metabolism // *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes: Sixth Edition*. – 2015. – P. 359–389. – DOI: 10.1016/B978-0-444-63438-2.00012-2.
32. *Евстютина Ю.В., Ивашкин В.Т.* Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2018. – Т. 28, N 2. – С. 4–10.

33. Понамарев В.С., Андреева Н.Л., Голодяева М.С. Исследование острой токсичности гепатопротектора «Гепатон» на грызунах // *Международный вестник ветеринарии*. – 2019. – № 4. – С. 81–85.
34. Понамарев В.С. Изучение эмбриотоксического и тератогенного действия препарата «Гепатон» // *Инновационные тенденции развития российской науки: материалы XIII Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых*. – Красноярск, 2020. – С. 85–86.
35. Биохимические показатели крови экспериментальных животных при лечении препаратом "Гепатон" и препаратами сравнения токсического поражения печени, вызванного дихлорэтаном / В.С. Понамарев, Н.Л. Андреева, Е.С. Королева [и др.] // *Биотехнология: взгляд в будущее*. – Ставрополь: Ставрополь. гос. мед. ун-т, 2020. – С. 19–21.
36. Protein Data bank in Europe (PDBe) [Электронный ресурс]. – URL: https://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/search/index/?searchParams=%7B%22q_esc_number%22:%5B%7B%22value%22:%223.5.1.24%22,%22condition1%22:%22AND%22,%22condition2%22:%22%3D%22%7D%5D,%22resultState%22:%7B%22tabIndex%22:0,%22paginationIndex%22:2,%22perPage%22:%2210%22,%22sortBy%22:%22Sort%20by%22%7D%7D (дата обращения: 29.03.2023)
37. Понамарев В.С., Попова О.С. Влияние препарата "Гепатон" на реакции перекисного окисления липидов // *Международный вестник ветеринарии*. – 2020. – № 2. – С. 112–115. – DOI: 10.17238/issn2072-2419.2020.2.112.
38. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis / G. Kakiyama, W.M. Pandak, P.M. Gillevet [et al.] // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 58, N 5. – P. 949–955. – DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.003.
39. Fukui Hiroshi. Gut Microbiome-based Therapeutics in Liver Cirrhosis: Basic Consideration for the Next Step. // *J. Clin. Transl. Hepatol.* – 2017. – Vol. 5. – P. 1–12. – DOI: 10.14218/JCTH.2017.00008.
40. Di Gregorio M. C., Cautela J., Galantini L. Physiology and physical chemistry of bile acids // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – No 4. – P. 1–23. – DOI: 10.3390/ijms22041780.
41. Hikmatov Ja.S., Yo'ldoshev U.H. Influence of intestinal microflora on the development of gallstone disease (literature review) // *Вопросы науки и образования*. – 2021. – N 18 (143). – P. 29–40.
42. Stofan M., Guo G.L. Bile Acids and FXR: Novel Targets for Liver Diseases // *Frontiers in Medicine*. – 2020. – Vol. 7, N FEB. – P. 544. – DOI: 10.3389/fmed.2020.00544.
43. Bile Acids, Liver Cirrhosis, and Extrahepatic Vascular Dysfunction / T. Sauerbruch, M. Hennenberg, J. Trebicka [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2021. – Vol. 12, N APR. – P. 718783. – DOI: 10.3389/fphys.2021.718783.
44. Bile acids contribute to the development of non-alcoholic steatohepatitis in mice / J. Gillard, L.A. Clerbaux, M. Nachit [et al.] // *JHEP Reports*. – 2022. – Vol. 4, N 1. – P. 100387. – DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100387.

REFERENCES

1. Reshetnyak V.I., Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation, *World Journal of Gastroenterology*, 2013, Vol. 19, No. 42, pp. 7341–7360. – DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7341.
2. Shchelochenkov S.V., *Effektivnaya farmakoterapiya*, 2020, Vol. 16, No. 30, pp. 50–55, DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-30-50-55. (In Russ.)
3. Granero G.E., Amidon G.L., Possibility of enterohepatic recycling of ketoprofen in dogs, *International Journal of Pharmaceutics*, 2008, Vol. 349, N. 1–2, pp. 166–171, DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.08.005.
4. Stepanov I.S., Kalugniy I. I., Markova D. S., et al., 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, Smolensk, 2021, pp. 022–030, DOI: 10.1088/1755-1315/723/2/022030.

5. Kalugniy I.I., Markova D.S., Yashin A.V., et al., 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, Smolensk, 2021, pp. 022–029.
6. Dosch A.R., Imagawa D.K., Jutric Z., Bile Metabolism and Lithogenesis: An Update, *Surgical Clinics of North America*, 2019, Vol. 99, No 2, pp. 215–229, DOI: 10.1016/j.suc.2018.12.003.
7. Kostyuchenko L.N., Kuz'mina T.N., Smirnova O.A., *Consilium Medicum*, 2015, Vol. 17, No. 8, pp. 62–65. (In Russ.)
8. Agellon L.B., Bile acids: At the crossroads of sterol, fat and carbohydrate metabolism, *Biochemistry of Atherosclerosis*, 2006, pp. 186–201, DOI: 10.1007/0-387-36279-3_10.
9. Scotti E., Gilardi F., Godio C., et al., Bile acids and their signaling pathways: Eclectic regulators of diverse cellular functions, *Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS)*, 2007, Vol. 64, No. 19–20, pp. 2477–2491, DOI: 10.1007/s00018-007-7280-y.
10. Tyuryumin Ya.L., Shanturov V.A., Tyuryumina E.E., *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchno-go centra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskih nauk*, 2011, No. 4–2 (80), pp. 341–346. (In Russ.)
11. Chen J.Y., Huang S.M., Liu C.Y., et al., Hepatobiliary excretion and enterohepatic circulation of colchicine in rats, *International Journal of Pharmaceutics*, 2008, Vol. 350, No. 1–2, pp. 230–39, DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.08.052.
12. Hofmann A.F., Bile Acids and the Enterohepatic Circulation, *The Liver: Biology and Pathobiology: Fifth Edition*, 2009, pp. 287–304, DOI: 10.1002/9780470747919.ch20.
13. Van De Peppel I.P., Verkade H.J., Jonker J.W., Metabolic consequences of ileal interruption of the enterohepatic circulation of bile acids, *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2020, Vol. 319, No. 5, pp. G619–G625, DOI: 10.1152/AJPGI.00308.2020.
14. Snyder H., Literature Review as a Research Methodology: An Overview and Guidelines, *Journal of Business Research*, 2019, Vol. 104, pp. 333–339, DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JBUSRES.2019.07.039>.
15. Di Ciaula A., Garruti G., Lunardi Baccetto R., et al., Bile acid physiology, *Annals of hepatology*, 2017, T. 16, No. 1, pp. 4–14.
16. Wei M., Shao Y., Liu Q.R., et al., Bile acid profiles within the enterohepatic circulation in a diabetic rat model after bariatric surgeries, *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2018, Vol. 314, No. 5, pp. G537–G546, DOI: 10.1152/ajpgi.00311.2017.
17. Chen J.M., Liu C., Wan Y., et al., Enterohepatic circulation of bile acids and their emerging roles on glucolipid metabolism, *Steroids*, 2021, Vol. 165, pp. 108757, DOI: 10.1016/j.steroids.2020.108757.
18. Fader A.K., Nault R., Zacharewski T.R., et al., 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-elicited effects on bile acid homeostasis: Alterations in biosynthesis, enterohepatic circulation, and microbial metabolism, *Scientific Reports*, 2017, Vol. 7, No. 1, pp. 5927, DOI: 10.1038/s41598-017-05656-8.
19. Chow M.D., Lee Y.H., Guo G.L., The role of bile acids in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis, *Molecular Aspects of Medicine*, 2017, Vol. 56, pp. 34–44, DOI 10.1016/j.mam.2017.04.004.
20. Tyuryumin Ya.L., Shanturov V.A., Tyuryumina E.E., *Dnevnik kazanskoj medicinskoj shkoly*, 2017, No. 4 (18), pp. 123–127. (In Russ.)
21. Ojnotkinova O.Sh., Nikonov E.L., Gioeva I.Z., *Dokazatel'naya gastroenterologiya*, 2017, Vol. 6, No. 2, pp. 29–34, DOI: 10.17116/dokgastro20176229-34. (In Russ.)
22. Kuznecov Yu.E., Lunegov A.M., Ponamarev V.S., Romashova E.B., *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii*, 2022, No. 1, pp. 52–56, DOI: 10.52419/issn2072-2419.2022.1.52. (In Russ.)
23. Popova O.S., Agafonova L.A., *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii*, 2022, No. 1, pp. 61–65, DOI: 10.52419/issn2072-2419.2022.1.61. (In Russ.)
24. Voronova V., Sokolov V., Peskov K., et al., A Physiology-Based Model of Bile Acid Distribution and Metabolism Under Healthy and Pathologic Conditions in Human Beings, *CMGH Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2020, Vol. 10, No. 1, pp. 149–170, DOI: 10.1016/j.jcmgh.2020.02.005.

25. Lunegov A.M., Ponamarev V.S., *Agrarnaya nauka*, 2021, No. 10, pp. 24–26. DOI: 10.32634/0869-8155-2021-353-10-24-26. (In Russ.)
26. Dosch A.R., Imagawa D.K., Jutric Z., *Bile Metabolism and Lithogenesis: An Update*, *Surgical Clinics of North America*, 2019, Vol. 99, No. 2, pp. 215–229, DOI: 10.1016/j.suc.2018.12.003.
27. Morgan E.A., Wilkinson S.J., Mc Auley M.T., et al., *Cholesterol metabolism: A review of how ageing disrupts the biological mechanisms responsible for its regulation*, *Ageing Research Reviews*, 2016, Vol. 27, pp. 108–124, DOI: 10.1016/j.arr.2016.03.008.
28. Fouladi F., Steffen K.J., Mitchell J.E., et al., *The Contributing Role of Bile Acids to Metabolic Improvements After Obesity and Metabolic Surgery*, *Obesity Surgery*, 2016, Vol. 26, No. 10, pp. 2492–2502, DOI: 10.1007/s11695-016-2272-3.
29. Baghdasaryan A., Trauner M., Chiba P., *Clinical application of transcriptional activators of bile salt transporters*, *Molecular Aspects of Medicine*, 2014, Vol. 37, pp. 57–76, DOI: 10.1016/j.mam.2013.12.001.
30. Hegyi P., Maléth J., Walters J. R., et al., *Guts and gall: Bile acids in regulation of intestinal epithelial function in health and disease*, *Physiological Reviews*, 2018, Vol. 98, No. 4, pp. 1983–2023, DOI: 10.1152/physrev.00054.2017.
31. Dawson P.A., *Bile Acid Metabolism*, *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes: Sixth Edition*, 2015, pp. 359–389, DOI: 10.1016/B978-0-444-63438-2.00012-2.
32. Evsyutina Yu.V., Ivashkin V.T., *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2018, Vol. 28, No. 2, pp. 4–10. (In Russ.)
33. Ponamarev V.S., Andreeva N.L., Golodyaeva M.S., *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii*, 2019, No. 4, pp. 81–85. (In Russ.)
34. Ponamarev V.S., *Innovacionnye tendencii razvitiya rossijskoj nauki (Innovative trends in the development of Russian science)*, *Proceedings of the Conference Title*, Krasnoyarsk: Krasnoyarskij gosudarstvennyj agrarnyj universitet, 2020, pp. 85–86. (In Russ.)
35. Ponamarev V.S., Andreeva N.L., Koroleva E.S., Kostrova A.V., *Biotekhnologiya: vzglyad v budushchee*, Stavropol': Stavropol'skij gosudarstvennyj medicinskij universitet, 2020, pp. 19–21. (In Russ.)
36. Protein Data bank in Europe (PDBe): https://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/search/index/?searchParams=%7B%22q_ec_number%22:%5B%7B%22value%22:%223.5.1.24%22,%22condition1%22:%22AND%22,%22condition2%22:%22%3D%22%7D%5D,%22resultState%22:%7B%22tabIndex%22:0,%22paginationIndex%22:2,%22perPage%22:%2210%22,%22sortBy%22:%22Sort%20by%22%7D%7D (Date: 29.03.2023)
37. Ponamarev V.S., Popova O.S., *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii*, 2020, No. 2, pp. 112–115, DOI: 10.17238/issn2072-2419.2020.2.112. (In Russ.)
38. Kakiyama G., Pandak W.M., Gillevet P.M. [et al.], *Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis*, *J. Hepatol.*, 2013, Vol. 58, No. 5, pp. 949–955, DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.003.
39. Fukui, Hiroshi, *Gut Microbiome-based Therapeutics in Liver Cirrhosis: Basic Consideration for the Next Step.*, *J. Clin. Transl. Hepatol.*, 2017, Vol. 5, pp. 1–12, DOI: 10.14218/JCTH.2017.00008.
40. Di Gregorio M.C., Cautela J., Galantini L., *Physiology and physical chemistry of bile acids*, *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, Vol. 22, No 4, pp. 1–23, DOI: 10.3390/ijms22041780.
41. Hikmatov Ja.S., Yo'ldoshev U.H., *Influence of intestinal microflora on the development of gallstone disease (literature review)*, *Вопросы науки и образования*, 2021, No. 18 (143), pp. 29–40.
42. Stofan M., Guo G.L., *Bile Acids and FXR: Novel Targets for Liver Diseases*, *Frontiers in Medicine*, 2020, Vol. 7, No. FEB, pp. 544, DOI: 10.3389/fmed.2020.00544.
43. Sauerbruch T., Hennenberg M., Trebicka J., et al., *Bile Acids, Liver Cirrhosis, and Extrahepatic Vascular Dysfunction*, *Frontiers in Physiology*, 2021, Vol. 12, No. APR, pp. 718783, DOI: 10.3389/fphys.2021.718783.
44. Gillard J., Clerbaux L.A., Nachit M., et al., *Bile acids contribute to the development of non-alcoholic steatohepatitis in mice*, *JHEP Reports*, 2022, Vol. 4, No. 1, P. 100387, DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100387.