УДК: 616.136-008.61:577.1:615.03

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ФРАКЦИЙ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

Нуралиева Зарнигор Саминжоновна – соискатель
Сабирова Рихси Абдукадировна – д.м.н., профессор
Алимбекова Лобархон Уткуровна – Ph.D., старший преподаватель
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Целью исследования было изучение изменений содержания фракций желчных кислот в плазме крови, моче и кале в динамике развития экспериментального атеросклероза и оценка их коррекции с применением тиоцина, левазо и их комбинации. Установлено, что развитие атеросклероза сопровождается повышением уровней дезоксихолевой и хенодезоксихолевой кислот, что указывает на нарушение жёлчного обмена. Применение изученных препаратов способствует снижению содержания фракций желчных кислот, нормализуя показатели, при этом сочетанное применение тиоцина и левазо демонстрирует наибольший терапевтический эффект.*

Ключевые слова: *атеросклероз, желчные кислоты, тиоцин, левазо, коррекция, экспериментальная модель.*

CHANGES IN THE COMPOSITION OF BILE ACID FRACTIONS DURING THE PROGRESSION OF EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS AND ITS CORRECTION

Nuralieva Zarnigor Saminjon kizi – independent researcher
Sabirova Rikhsi Abdukadirovna – D.M.Sc., professor
Alimbekova Lobarkhon Utkur kizi – Ph.D., senior lecturer
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *The aim of this study was to investigate the changes in bile acid fractions in blood plasma, urine, and feces during the development of experimental atherosclerosis and to evaluate their correction using thiosin, levazo, and their combination. It was found that the development of atherosclerosis is accompanied by an increase in deoxycholic and chenodeoxycholic acids, indicating bile metabolism disorders. The use of the studied agents led to a reduction in bile acid fractions, normalizing their levels, with the combination of thiosin and levazo demonstrating the highest therapeutic efficacy.*

Keywords*: atherosclerosis, bile acids, thiosin, levazo, correction, experimental model.*

EKSPERIMENTAL ATEROSKLEROZ RIVOJLANISHINING DINAMIKASIDA O‘T KISLOTASI FRAKSIYALARINING MIQDORIY O‘ZGARISHI VA UNING KORREKSIYASI

Nuraliyeva Zarnigor Saminjon qizi – mustaqil izlanuvchi
Sabirova Rixsi Abdukadirovna – t.f.d., professor
Alimbekova Lobarxon O‘tkur qizi – Ph.D., katta o‘qituvchi
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Ushbu tadqiqotning maqsadi eksperimental ateroskleroz rivojlanishi davomida qon plazmasi, siydik va najasda o‘t kislotalari fraksiyalari tarkibidagi o‘zgarishlarni o‘rganish hamda tiotsin, levazo va ularning kombinatsiyasi yordamida tuzatish imkoniyatlarini baholash edi. Olingan natijalarga ko‘ra, ateroskleroz rivojlanishi dezoksixol va xenodezoksixol kislotalari miqdorining oshishi bilan kechadi, bu esa o‘t almashinuvining buzilishini ko‘rsatadi. Tadqiq etilgan preparatlarning qo‘llanilishi o‘t kislotalari fraksiyalari miqdorini kamaytirib, ularni normallashtirdi, shu bilan birga tiotsin va levazo kombinatsiyasi eng yuqori davolash samaradorligini namoyon etdi.*

Kalit so‘zlar: *ateroskleroz, o‘t kislotalari, tiotsin, levazo, korreksiya, eksperimental model.*

В настоящее время связь атеросклероза с метаболизмом холестерина (ХС) не вызывает сомнений, однако регулирующие механизмы гомеостаза стеролов до конца не ясны. Организм стремится сохранять баланс между экзогенным введением ХС, эндогенным его синтезом и выведением из организма. Удаление ХС происходит с желчью либо путем окисления его в желчные кислоты (ЖК), либо путем солюбилизации молекулы ХС желчными кислотами и фосфолипидами (ФЛ). Современные достижения науки показали, что стабильность этого баланса, может быть, достигнута только при комплексном взаимодей-

ствии всех систем (транспортных, энзимных, рецепторных), участвующих в этом процессе [9].

Хотя холестерин имеет важные функции, его избыток в крови может привести к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз. Поэтому поддержание нормального уровня холестерина в организме является ключевым для поддержания общего здоровья [15, 3].

Понимание уникальных характеристик молекулы холестерина и ее многочисленных функций поможет защитить пациентов от заболеваний, связанных с холестерином. Холестерин уникален среди биологических молекул тем, что он выполняет множество важных функций в организме человека. От размножения до транспортировки питательных веществ и активации клеточных процессов, холестерин широко распространен в животном мире. Из-за его важности его концентрация тщательно регулируется несколькими механизмами обратной связи, центральным органом которых является печень. К сожалению, способность человека к катаболизму холестерина ограничена. Катаболизм может происходить во время образования желчных кислот, стероидогенеза и метаболических процессов в организме [5,7].

В печени холестерин превращается в желчные кислоты с участием фермента - 7 альфа гидроксилазы и их соли экскретируются из желчного пузыря в желудочно-кишечный тракт в составе желчи. Желчные кислоты и их соли в составе желчи необходимы для всасывания жиров, поступающих с пищей [2,8].

Без участия желчных кислот абсолютно невозможно переваривание жира и всасывание продуктов переваривания. Эти кислоты являются главными химическими компонентами желчи, ответственными за выполнение всех ее функций, включающих элиминацию свободного и этерифицированного холестерола, гидрофобных метаболитов с молекулярной массой 300–500 Да, таких как билирубин и порфирины. Кроме того, желчные кислоты способствуют выведению многих ксенобиотиков, лекарственных соединений и тяжелых металлов [13]. В процессе выполнения всех перечисленных функций желчные кислоты циркулируют в так называемом энтерогепатическом цикле, включающем печень, желчевыводящие пути, тонкий кишечник и воротную вену. Это позволяет весьма экономно поддерживать пул желчных кислот и обеспечивать необходимый уровень образования вторичных желчных кислот путем их конъюгации с глицином и таурином. При этом образуются гликохолевая (GCA), таурохолевая (TCA), а также гликохенодезоксихолевая (GCDCA) и таурохенодезоксихолевая (TCDCA) кислоты.

Кишечный микробиом (кишечная микробиота) человека и животных сформировался в процессе эволюции как симбиотическая часть окружающей среды, интегрированной с организмом хозяина. Взаимодействие нескольких триллионов микробных тел микробиома и организма хозяина во многих отношениях обоюдополезно, хотя это сосуществование отнюдь не всегда бывает бесконфликтным. Микробы кишечника образуют ряд метаболитов, которые используются организмом хозяина в качестве витаминов, гормонов, иммуностимуляторов, активаторов моторики кишечника, антибиотиков, защищающих кишечник от патогенной микрофлоры. С другой стороны, микробиота может синтезировать ряд канцерогенных соединений, аллергенов, провоспалительных факторов и токсинов, а также способствовать развитию диареи или запора кишечника [10]. Кишечная микробиота осуществляет свои функции строго синхронно с функциями макроорганизма, и поэтому ее метаболизм является неотъемлемой частью циркадных ритмов хозяина [14].

Целью данной работы является изучение содержания фракций желчных кислот в динамике развития экспериментального атеросклероза и их коррекция.

Материал и методы исследования. Экспериментальную гиперхолестеринемию воспроизводили ежедневным внутрижелудочным введением холестерина по 0,2 г на кг массы тела в течение 3 месяцев [1]. После 3-х месячного введения холестерина животных разделили на 5 групп: 1-я- интактная (норма), 2-я- кролики с экспериментальным атеросклерозом, 3-я- лечение левазо 0,057 мг/кг веса, 4-5-я - лечение тиоцином 35 и 70 мг/кг веса, 6-я - получала микст лечение. 3, 4 и 5- ю группы животных лечили в течение 30 сут. Все животные, кроме интактной группы, продолжали получать холестерин. В динамике развития экспериментальной гиперхолестеринемии и после коррекции указанными препаратами в плазме крови, кале и моче определяли фракции желчных кислот. Исследование проведены в Узбекском центре научных и испытаний контроля качества государственного учреждения. Использовали систему ВЭЖХ-MS/MS Xevo TQ-S Cronos Waters Тройной квадрупольный масс-спектрометр и колонку Selectra C18 (4,6×100 мм, 5 мкм, 100 Å) от United Chemical Technologies. Элюирование проводилось в градиентном режиме с подвижной фазой 1%-ного раствора муравьиной кислоты и метанола. В качестве стандартного образца использовали субстанцию желчных кислот (холевая, хенодезоксихолевая, литохохолевая, дезоксихолевая, урсодезоксихолевая) (Sigma Aldrich, кат. № MKCM8540).

Результаты исследования и обсуждение.

У здоровых людей концентрация желчных кислот в крови весьма низкая и меняется в широком (но только в микромолярном) диапазоне в зависимости от фазы пищеварения, возраста, пола, физиологического статуса и т.д. [6]. Уровень желчных кислот в крови резко увеличива-

ется при развитии холестаза независимо от его происхождения [3,7]. В этих случаях токсические свойства желчных кислот проявляют себя в полной мере. Концентрация желчных кислот в гепатоцитах здоровых людей в 100–1000 раз ниже, чем в желчи [12]. Таким образом, столь низкая концентрация желчных кислот в крови и тканях исключает канцерогенное, цитотоксическое или детергентное их действие.

В рис.1 представлены данные о содержании фракций желчных кислот в плазме крови интактных животных.



Рис.1. **Содержание фракций желчной кислоты в плазме крови интактных кроликов (мкмоль/л)**

Как видно из данных рис.1 в плазме крови основную фракцию желчных кислот составляют холевая (2,3 ± 0,1 мкмоль/л) и литохолевая кислоты (3,1± 0,08 мкмоль/л). Содержание хенодезоксихолевой кислоты составило 2,3 ± 0,1 мкмоль/л. Наименьшее содержание желчных кислот приходится на урсодезоксихолевую кислоту - 0,3 ± 0,05 мкмоль/л.

При развитии экспериментального атеросклероза нами установлено повышение фракций желчных кислот в плазме крови в зависимости от срока исследования (табл 1).

Таблица 1.

Содержание фракций желчных кислот в плазме крови в динамике развития экспериментального атеросклероза

Фракция желчной кислоты	**Дни исследования**				
	20-ый	**40-ой**	**60-ый**	**80-ый**	**90-ый**
Холевая кислота	3,63±0,26	3,36±0,2	3,16±0,18	3,01±0,08	4,1±0,08
Хенодезоксихолевая кислота	3,39±0,39	3,75±0,28	3,07±0,53*	2,66±0,32*	5,0±0,08
Дезоксихолевая кислота	1,78±0,06	1,7±0,01	1,44±0,13*	1,32±0,06*	2,1±0,05
Литохолевая кислота	2,94±0,17*	3,28±0,19*	3,10±0,65*	4,11±0,13	2,2±0,08
Урсодезоксихолевая кислота	0,59±0,12	0,56±0,11	0,30±0,10*	0,36±0,10*	0,4±0,02*

Примечание: * - P>0,05 по отношению к интактной группе

На 20-й день развития экспериментального атеросклероза установлено снижение содержания холевой кислоты в плазме крови на 24,4% по сравнению с интактной группой. Содержание других фракций желчных кислот в этот срок исследования имеет тенденцию к повышению. На 90-й день развития экспериментального атеросклероза установлено повышение содержания хенодезоксихолевой и дезоксихолевой кислот на 54 и 38,1% соответственно по сравнению с интактной группой.

Таким образом, при развитии экспериментального атеросклероза происходит изменения в содержании фракций желчных кислот в плазме крови, выражающееся повышением дезоксихолевой и хенодезоксихолевой кислот.

При коррекции содержания фракций желчных кислот в плазме крови различными дозами тиоцина нами установлено снижение содержания основных основных фракций желчных кислот (табл.2) по сравнению с контрольной группой

Таблица 2.

Содержание фракций желчных кислот в плазме крови при коррекции тиоцином

Тиоцин 35 мг

Группы	Интакт	Контроль	10-ый день	20-ый день	30-ый день
Холевая кислота	4,8±0,02	4,1±0,08	4,5±0,27*	3,0±0,28	2,7±0,05
Хенодезоксихолевая кислота	2,3±0,1	5,0±0,08	4,3±0,27*	2,2±0,93	1,8±0,53
Дезоксихолевая кислота	1,3±0,05	2,1±0,05	2,3±0,25*	1,5±0,15	1,3±0,05
Литохолевая кислота	3,1±0,08	2,2±0,08	2,1±0,04*	3,7±0,04	2,2±0,01*
Урсодезоксихолевая кислота	0,3±0,05	0,4±0,02	0,7±0,04	0,5±0,015*	0,09±0,01

Тиоцин 70 мг

Группы	Интакт	Контроль	10-ый день	20-ый день	30-ый день
Холевая кислота	4,8±0,02	4,1±0,08	3,0±0,24	2,7±0,05	3,5±0,78
Хенодезоксихолевая кислота	2,3±0,1	5,0±0,08	2,7±0,4	1,8±0,53	3,7±0,04
Дезоксихолевая кислота	1,3±0,05	2,1±0,05	1,4±0,05	1,3±0,05	1,2±0,1
Литохолевая кислота	3,1±0,08	2,2±0,08	4,6±0,06	2,2±0,91*	1,2±0,03
Урсодезоксихолевая кислота	0,3±0,05	0,4±0,02	0,6±0,01	0,4±0,1*	0,3±0,02

Левазо

Группы	Интактная	Контрольная	10-ый день	20-ый день	30-ый день
Холевая кислота	4,8±0,02	4,1±0,08	4,5±0,07	3,8±0,05	3,5±0,04
Хенодезоксихолевая кислота	2,3±0,1	5,0±0,08	4,3±0,07	2,7±0,04	4,3±0,01
Дезоксихолевая кислота	1,3±0,05	2,1±0,05	2,3±0,05	1,4±0,02	2,1±0,05*
Литохолевая кислота	3,1±0,08	2,2±0,08	2,1±0,04*	4,6±0,06	2,1±0,05*
Урсодезоксихолевая кислота	0,3±0,05	0,4±0,02	0,7±0,04	0,6±0,05	0,6±0,03

Тиоцин+Левазо

Группы	Интакт	Контроль	10-ый день	20-ый день	30-ый день
Холевая кислота	4,8±0,02	4,1±0,08	3,0±0,04	3,8±0,05	3,3±0,05
Хенодезоксихолевая кислота	2,3±0,1	5,0±0,08	2,7±0,04	4,7±0,07	3,1±0,01
Дезоксихолевая кислота	1,3±0,05	2,1±0,05	1,6±0,05	2,2±0,01*	1,4±0,02
Литохолевая кислота	3,1±0,08	2,2±0,08	4,6±0,06	3,7±0,05	1,4±0,02
Урсодезоксихолевая кислота	0,3±0,05	0,4±0,02	0,9±0,01	0,6±0,05	0,3±0,03

Примечание: * P>0,05 по отношению к контрольной группе

При коррекции тиоцином в дозах 35 и 70 мг/ кг массы тела снижения содержания холевой кислоты на 30 день лечения составило 34,2 и 14,6% соответственно по сравнению с контрольной группой. Более выраженное снижение содержания хенодезоксихолевой кислоты установлено на 30 день лечения тиоцином в дозе 35 мг/кг массы тела (1,8±0,53 при контроле 5,0±1,28 мкмоль/л). При лечении тиоцином в дозе 70 мг/кг массы тела снижение содержания дезоксихолевой и литохолевой кислот составило 42,9 и 45,5% соответственно по сравнению с контрольной группой.

При коррекции препаратом сравнения – левазо на 30-ый день лечения выявлено снижение содержания холевой, хенодезоксихолевой кислот на 14,6 и 14% соответственно по сравнению с контрольной группой. В то же время наблюдается некоторое повышение содержания урсодезоксихолевой кислот по сравнению с контрольной группой, и оно составило 50%.

При сочетании левазо и тиоцина установлено более выраженное снижение холевой и хенодезоксихолевой кислот на 30-ый день коррекции, они составили 3,3±0,25 мкмоль/л и 3,1±0,1 мкмоль/л при контроле 4,1±0,18 мкмоль/л и 5,0±1,28 мкмоль/л соответственно.

Результаты исследования содержания фракций желчных кислот в моче у интактных кроликов представлены в рисунке №2.

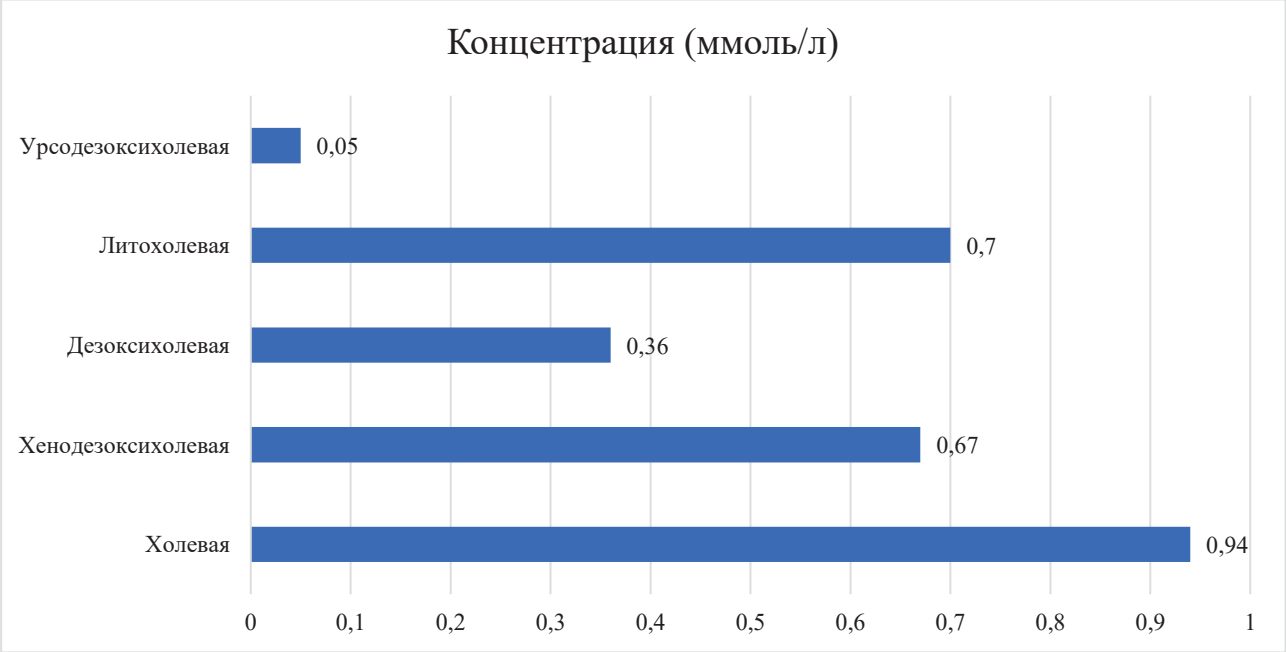


Рис.2. **Содержание фракций желчных кислот в моче интактных кроликов (мкмоль/л)**

В моче интактных кроликов основную фракцию желчных кислот составили холевая (0,94±0,13 мкмоль/л), хенодезоксихолевая (0,67±0,1 мкмоль/л) и литохолевая (0,7±0,1 мкмоль/л) кислоты. Содержание урсодезоксихолевой кислоты наименьшее и оно равно 0,05±0,03 мкмоль/л. Мкмоль/л.

Результаты исследования фракций желчных кислот в моче в динамике развития экспериментального атеросклероза представлены в таблице №3.

Таблица 3.

Содержание фракций желчных кислот в моче в динамике развития экспериментального атеросклероза

Фракции желчных кислот	Дни исследования				
	20-ый	40-ой	60-ый	80-ый	90-ый
Холевая кислота	1,09±0,02	1,1±0,01	1,93±0,09	3,05±0,01	3,05±0,05
Хенодезоксихолевая кислота	0,84±0,03	0,94±0,01	1,74±0,07	2,81±0,09	2,77±0,04
Дезоксихолевая кислота	0,47±0,07	0,59±0,07	1,24±0,05	2,33±0,01	2,99±0,01
Литохолевая кислота	0,58±0,08	0,73±0,06	1,54±0,08	2,59±0,09	2,55±0,05
Урсодезоксихолевая кислота	0,04±0,03	0,08±0,03	0,17±0,03	0,43±0,05	0,39±0,08

Примечание: * P>0,05 по отношению к интактной группе

Как видно из данных таблицы №3 в моче в динамике развития экспериментального атеросклероза содержание всех изученных фракций желчных кислот, особенно, на 90-ый день эксперимента повышается в 3,2; 4,1; 8,3; 3,6 и 7,8 раза по сравнению с данными кроликов интактной группы.

Таблица 4.

Влияние тиоцина на содержание фракций желчных кислот в моче при экспериментальном атеросклерозе

Тиоцин 35

Группы	Интакт	Контроль	10-ый день	20-ый день	30-ый день
Холевая кислота	0,94±0,13	3,05±0,05	2.33±0.05	1.96±0.09	1.6±0.04
Хенодезоксихолевая кислота	0,67±0,1	2,77±0,04	2.08±0.01	1.74±0.06	1.4±0.01
Дезоксихолевая кислота	0,36±0,04	2,99±0,01	2.05±0.01	1.57±0.04	1.1±0.07
Литохолевая кислота	0,7±0,1	2,55±0,05	1.87±0.08	1.54±0.03	1.2±0.08
Урсодезоксихолевая кислота	0,05±0,03	0,39±0,08	0.4±0.06*	0.4±0.06*	0.4±0.06*

Тиоцин 70

Группы	Интакт	Контроль	10-ый день	20-ый день	30-ый день
Холевая кислота	0,94±0,13	3,05±0,05	2.27±0.04*	1.89±0.08	1.5±0.03
Хенодезоксихолевая кислота	0,67±0,1	2,77±0,04	1.98±0.03	1.59±0.04	1.2±0.08
Дезоксихолевая кислота	0,36±0,04	2,99±0,01	2.0±0.03	1.5±0.02	1.0±0.05
Литохолевая кислота	0,7±0,1	2,55±0,05	1.77±0.07	1.39±0.01	1.0±0.05
Урсодезоксихолевая кислота	0,05±0,03	0,39±0,08	0.4±0.06*	0.4±0.06*	0.4±0.06*

Левазо

Группы	Интакт	Контроль	10-ый день	20-ый день	30-ый день
Холевая кислота	0,94±0,13	3,05±0,05	2.42±0.06	2.11±0.02	1.8±0.07
Хенодезоксихолевая кислота	0,67±0,1	2,77±0,04	2.13±0.02	1.82±0.07	1.5±0.03
Дезоксихолевая кислота	0,36±0,04	2,99±0,01	2.1±0.02	1.65±0.05	1.2±0.08
Литохолевая кислота	0,7±0,1	2,55±0,05	2.02±0.03	1.76±0.06	1.5±0.03
Урсодезоксихолевая кислота	0,05±0,03	0,39±0,08	0.45±0.07*	0.47±0.07*	0.5±0.07*

Тиоцин+Левазо

Группы	Интакт	Контроль	10-ый день	20-ый день	30-ый день
Холевая кислота	0,94±0,13	3,05±0,05	2.12±0.02	1.66±0.05	1.2±0.08
Хенодезоксихолевая кислота	0,67±0,1	2,77±0,04	1.89±0.08	1.44±0.02	1.0±0.05
Дезоксихолевая кислота	0,36±0,04	2,99±0,01	1.95±0.09	1.42±0.01	0.9±0.04
Литохолевая кислота	0,7±0,1	2,55±0,05	1.72±0.06	1.31±0.02	0.9±0.04
Урсодезоксихолевая кислота	0,05±0,03	0,39±0,08	0.45±0.07*	0.47±0.07*	0.5±0.07*

Примечание: * P>0,05 по отношению к контрольной группе

Как видно из данных, представленных в таблице №4 тиоцин в дозе 35 и особенно 70 мг/кг массы тела снижает содержание всех фракций желчных кислот в моче экспериментальных кроликов, особенно на 30-ый день лечения, по сравнению с кроликами контрольной группы. Эти данные указывают на усиление выделения желчных кислот с мочой под влиянием тиоцина.

По сравнению с тиоцином левазо менее выраженно снижает содержание фракций желчных кислот в моче по сравнению с тиоцином.

Но сочетание тиоцина и левазо более выраженно снижает содержание желчных кислот по сравнению с данными монотерапии с этими препаратами.

Результаты исследования содержания фракций желчных кислот в кале интактных кроликов представлены в рисунке №3.

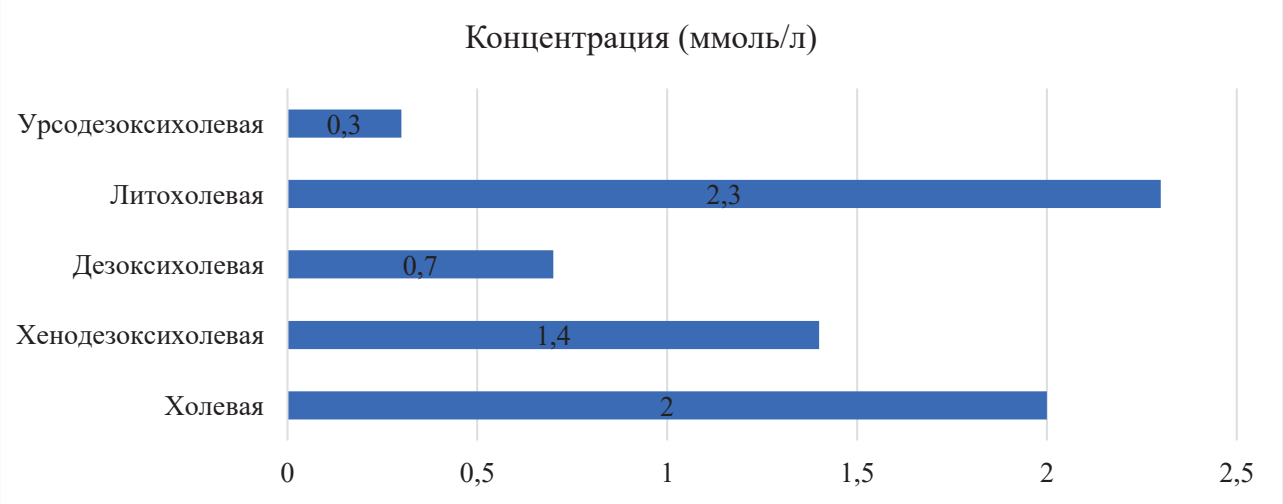


Рис. 3. **Содержание фракций желчных кислот в кале интактных кроликов (мкмоль/г)**

У интактных кроликов основную фракцию желчных кислот в кале составили холевая (2,0±0,4 мкмоль/г), хенодезоксихолевая (2,0±0,4 мкмоль/г) и литохолевая (2,0±0,4 мкмоль/г) кислоты. Урсодезоксихолевая кислота содержится в наименьшем количестве - 0,3±0,15 мкмоль/г.

В динамике развития экспериментального атеросклероза установлено изменение содержания всех фракций желчных в кале, особенно на 90-ый день развития патологического процесса (табл.5).

Таблица 5.

Содержание фракций желчных кислот в кале (мкмоль/г) в динамике развития экспериментального атеросклероза

Фракции желчных кислот	Дни исследования				
	20-ый	40-ой	60-ый	80-ый	90-ый
Холевая кислота	1,9±0,01*	1,7±0,01	1,6±0,01	1,6±0,01	2,0±0,01
Хенодезоксихолевая кислота	1,7±0,03	1,9±0,03	1,5±0,03	1,3±0,02	2,5±0,06
Дезоксихолевая кислота	0,9±0,01	0,9±0,01	0,7±0,06*	0,7±0,03*	1,1±0,03
Литохолевая кислота	1,3±0,03	1,6±0,03	1,6±0,03	2,1±0,04*	1,1±0,05
Урсодезоксихолевая кислота	0,3±0,06	0,3±0,06*	0,1±0,04	0,2±0,05*	0,2±0,01*

Примечание: * P>0,05 по отношению к интактной группе

Содержание хенодезоксихолевой и дезоксихолевой кислот на 90-ый день эксперимента повышено в 1,8 и 1,6 раза соответственно по сравнению интактной группой. В то же время содержание литохолевой кислоты снижено в 2,1 раза по сравнению с интактными животными.

Таблица 6.

Влияние тиоцина на содержание фракций желчных кислот в кале динамике развития экспериментального атеросклероза

Тиоцин 35

Группы	Интакт	Контроль	10-ый день	20-ый день	30-ый день
Холевая кислота	2,0±0,04	2,0±0,01	1.8±0.07	1.7±0.06	1.6±0.04
Хенодезоксихолевая кислота	1,4±0,02	2,5±0,06	2.15±0.02	1.98±0.03	1.8±0.07
Дезоксихолевая кислота	0,7±0,08	1,1±0,03	1.0±0.05*	0.95±0.04	0.9±0.04
Литохолевая кислота	2,3±0,08	1,1±0,05	1.4±0.01	1.55±0.03	1.7±0.06
Урсодезоксихолевая кислота	0,3±0,05	0,2±0,01	0.25±0.04*	0.28±0.04*	0.3±0.04*

Тиоцин 70

Группы	Интакт	Контроль	10-ый день	20-ый день	30-ый день
Холевая кислота	2,0±0,04	2,0±0,01	1.7±0.06	1.55±0.03	1.4±0.01
Хенодезоксихолевая кислота	1,4±0,02	2,5±0,06	2.0±0.03	1.75±0.06	1.5±0.02
Дезоксихолевая кислота	0,7±0,08	1,1±0,03	0.95±0.04	0.88±0.03	0.8±0.02
Литохолевая кислота	2,3±0,08	1,1±0,05	1.55±0.03	1.78±0.07	2.0±0.03
Урсодезоксихолевая кислота	0,3±0,05	0,2±0,01	0.25±0.04	0.28±0.04	0.3±0.04

Левазо

Группы	Интакт	Контроль	10-ый день	20-ый день	30-ый день
Холевая кислота	2,0±0,04	2,0±0,01	1.75±0.06	1.62±0.04	1.5±0.02
Хенодезоксихолевая кислота	1,4±0,02	2,5±0,06	2.1±0.02	1.9±0.08	1.7±0.06
Дезоксихолевая кислота	0,7±0,08	1,1±0,03	1.0±0.05*	0.95±0.04	0.9±0.04
Литохолевая кислота	2,3±0,08	1,1±0,05	1.45±0.02	1.62±0.04	1.8±0.07
Урсодезоксихолевая кислота	0,3±0,05	0,2±0,01	0.25±0.04*	0.28±0.04*	0.3±0.04*

Тиоцин+Левазо

Группы	Интакт	Контроль	10-ый день	20-ый день	30-ый день
Холевая кислота	2,0±0,04	2,0±0,01	1.65±0.05	1.48±0.02	1.3±0.02
Хенодезоксихолевая кислота	1,4±0,02	2,5±0,06	1.9±0.08	1.6±0.04	1.3±0.02
Дезоксихолевая кислота	0,7±0,08	1,1±0,03	0.9±0.04	0.8±0.02	0.7±0.01
Литохолевая кислота	2,3±0,08	1,1±0,05	1.6±0.04	1.85±0.08	2.1±0.02
Урсодезоксихолевая кислота	0,3±0,05	0,2±0,01	0.28±0.04*	0.31±0.05*	0.35±0.05

Примечание: * P>0,05 по отношению к интактной группе

Результаты коррекции изученными препаратами на содержание фракций желчных кислот приведены в таблице №6. Из данных представленных в таблице №6 видно, что тиоцин в дозе 35 и 70 мг/кг массы тела снижает содержание всех фракций желчных кислот по сравнению с контрольной группы и они приближены к значениям кроликов интактной группы. Лечение левазо также оказывает корригирующее влияние на содержание желчных кислот как тиоцин. Но самый лучший терапевтический эффект установлен при сочетании тиоцина с левазо.

Таким образом, развитие экспериментального атеросклероза сопровождается повышением уровней дезоксихолевой и хенодезоксихолевой кислот в плазме крови, моче и кале. Применение тиоцина, левазо и их комбинации способствует снижению содержания фракций желчных кислот, нормализуя их показатели и демонстрируя выраженный терапевтический эффект в коррекции нарушений жёлчного обмена при атеросклерозе.

Выводы:

1. Контрольная группа показывает характерные признаки нарушения обмена желчных кислот — повышенные уровни вторичных кислот (дезокси-, хено-).
2. Лечение левазо частично нормализует холевую и дезоксихолевую кислоты, но менее стабильно влияет на хенодезоксихолевую.
3. Тиоцин (особенно 70 мг) более эффективно снижает уровни патологически повышенных кислот, приближая их к физиологической норме.
4. Комбинация Тиоцина + левазо демонстрирует наиболее сбалансированный и стабилизирующий эффект, особенно по литохолевой и урсодезоксихолевой кислотам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков, Н. Н. Новые данные по вопросу о патологии и этиологии атеросклероза / Н. Н. Аничков, С. С. Халатов // Русский врач. – 1913. – №8. – С. 184-186

2. Calzadilla N, Comiskey SM, Dudeja PK, Saksena S, Gill RK, Alrefai WA. Bile acids as inflammatory mediators and modulators of intestinal permeability. Front Immunol. 2022 Dec 7; 13:1021924;

3. Ferrari A, Tontonoz P. Nonvesicular cholesterol transport in physiology. J Clin Invest. 2025

4. Horvatits T., Drolz A., Rutter K., Roedl K., Langouche L., Van den Berghe G., Fauler G., Meyer B., Hülsmann M., Heinz G., Trauner M., Fuhrmann V. Circulating bile acids predict outcome in critically ill patients. Ann Intensive Care 2017; 7(1): 48, https://doi.org/10.1186/s13613-017-0272-7

5. Larabi AB, Masson HLP, Bäumler AJ. Bile acids as modulators of gut microbiota composition and function. Gut Microbes.

6. Li J, Dawson PA. Animal models to study bile acid metabolism. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2019 May 1;1865(5):895-911

7. Lin X, Xia L, Zhou Y, Xie J, Tuo Q, Lin L, Liao D. Crosstalk Between Bile Acids and Intestinal Epithelium: Multidimensional Roles of Farnesoid X Receptor and Takeda G Protein Receptor 5. Int J Mol Sci. 2025 Apr 29;26(9):4240

8. Nguyen JT, Shaw RPH, Anakk S. Bile Acids-A Peek Into Their History and Signaling. Endocrinology. 2022 Oct 11;163(11):bqac15

9. Ridlon JM, Gaskins HR. Another renaissance for bile acid gastrointestinal microbiology. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2024 May;21(5):348-364

10. Sasso JM, Ammar RM, Tenchov R, Lemmel S, Kelber O, Grieswelle M, Zhou QA. Gut Microbiome-Brain Alliance: A Landscape View into Mental and Gastrointestinal Health and Disorders. ACS Chem Neurosci. 2023 May 17;14(10):1717-1763

11. Shah R., John S. Cholestatic jaundice (cholestasis, cholestatic hepatitis). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. 63.

12. Shulpekova Y, Shirokova E, Zharkova M, Tkachenko P, Tikhonov I, Stepanov A, Sinitsyna A, Izotov A, Butkova T, Shulpekova N, Nechaev V, Damulin I, Okhlobystin A, Ivashkin V. A Recent Ten-Year Perspective: Bile Acid Metabolism and Signaling. Molecules. 2022 Mar 18;27(6):1983

13. Ticho AL, Malhotra P, Dudeja PK, Gill RK, Alrefai WA. Intestinal Absorption of Bile Acids in Health and Disease. Compr Physiol. 2019 Dec 18; 10(1):21-56

14. Wang Y, Hou J, Tsui JC, Wang L, Zhou J, Chan UK, Lo CJY, Siu PLK, Loo SKF, Tsui SKW. Unique Gut Microbiome Signatures among Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Southern Chinese. Int J Mol Sci. 2023 Aug 16;24(16):12856

15. Wu Y, Song W, Su M, He J, Hu R, Zhao Y. The Role of Cholesterol Metabolism and Its Regulation in Tumor Development. Cancer Med. 2025 Apr;14(7): e70783;