

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-174-184>  
УДК 615.244:636.2.034



Оригинальная статья / Research article

## Влияние агониста фарнезоидного X-рецептора на постпрандиальную липемию у крыс, получающих рацион, содержащий супрафизиологическую дозу жиров

Ю. Н. Алехин<sup>1</sup>, О. С. Попова<sup>2</sup>, В. С. Понамарёв<sup>2</sup>✉, П. А. Паршин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» (ФГБНУ «ВНИВИПФит»), 394087, Россия, г. Воронеж, ул. Ломоносова, д. 1146

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» (СПбГУВМ), 196084, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Черниговская, д. 5

✉ Контактное лицо: Понамарёв Владимир Сергеевич. E-mail: psevdopyos@mail.ru

ORCID: Ю. Н. Алехин – <https://orcid.org/0000-0002-6852-3110>; О. С. Попова – <https://orcid.org/0000-0002-0650-0837>;

В. С. Понамарёв – <https://orcid.org/0000-0003-0666-7722>; П. А. Паршин – <https://orcid.org/0000-0002-8790-0540>.

Статья поступила: 12.09.2022

Статья принята в печать: 12.04.2023

Статья опубликована: 25.05.2023

### Резюме

**Введение.** Одним из наиболее прогрессирующих направлений современного этапа развития биологии является углубление знаний о механизмах регуляции метаболических процессах, в частности о сигнальных молекулах, которые передают информацию клетке через ионные каналы и рецепторы ядерные, связанные с G-белком или с ферментативной активностью. Ядерный рецептор Farnesoid X receptor (FXR) в основном экспрессируется в печени и кишечнике, он регулирует ключевые гены, обеспечивающие процессы синтеза, транспорта и реабсорбции желчных кислот, а также участвует в метаболизме липидов и углеводов.

**Цель.** Оценить влияние агониста фарнезоидного X-рецептора на постпрандиальную липемию у крыс, получающих рацион, содержащий супрафизиологическую дозу жиров.

**Материалы и методы.** Проведено экспериментальное проспективное контролируемое «неослепленное» рандомизированное исследование по изучению влияния агониста фарнезоидного X-рецептора (обетихоловой кислоты) на постпрандиальную липемию у крыс, получающих рацион, содержащий супрафизиологическую дозу жиров.

**Результаты и обсуждение.** Показано, что при оценке постпрандиальной липемии достаточно высокую информативность имеет пероральный тест на толерантность к супрафизиологическим дозам жира с определением исходных показателей липидного профиля и через 4 часа после нагрузки. Выявлено, что у животных, которые в течение 28 дней получали рацион, содержащий повышенное количество жира, наблюдался дисбаланс метаболизма липидов с активацией их всасывания в кишечнике, но «замедленной» реакцией механизмов промежуточного обмена липидов, что сопровождалось накоплением в крови голодных крыс триглицеридов, холестерина хиломикрон и ЛПНП. Через 4 часа после кормления у этих животных наблюдалось сверхнормальное повышение триглицеридов и холестерина.

**Заключение.** Применение обетихоловой кислоты гармонизирует липидный обмен на фоне алиментарной жировой нагрузки за счет активации фарнезоидных X-рецепторов кишечника и печени, что проявляется одновременным увеличением интенсивности процессов всасывания липидов и их промежуточного обмена. В результате исключается риск возникновения гиперхиломикронемии, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, снижается вероятность развития вторичной гиперлипидемии, толерантности к инсулину и функциональной перегрузки (или патологии) печени.

**Ключевые слова:** крысы, постпрандиальная липемия, агонисты фарнезоидного X-рецептора, обетихоловая кислота, холестерин, триглицериды, хиломикронный тест

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Ю. Н. Алехин – создание модели исследования. О. С. Попова и В. С. Понамарёв – проведение эксперимента, сбор литературных данных, написание и оформление статьи. П. А. Паршин – статистическая обработка данных, сбор литературных данных, написание статьи.

**Для цитирования:** Алехин Ю. Н., Попова О. С., Понамарёв В. С., Паршин П. А. Влияние агониста фарнезоидного X-рецептора на постпрандиальную липемию у крыс получающих рацион, содержащий супрафизиологическую дозу жиров. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2023;12(2):174–184. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-174-184>

## Effect of a Farnesoid X-receptor Agonist on Postprandial Lipemia in Rats Fed a Supraphysiological Fat Dozes

Yury N. Alekhin<sup>1</sup>, Olga S. Popova<sup>2</sup>, Vladimir S. Ponomarev<sup>2</sup>✉, Pavel A. Parshin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> All-Russian Scientific Research Veterinary Institute Pathology, Pharmacology and Therapy, 114b, Lomonosov str., Voronezh, 394087, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State University of Veterinary Medicine, 5, Chernigovskaya str. St. Petersburg, 196084, Russia

✉ Corresponding author: Vladimir S. Ponomarev. E-mail: psevdopyos@mail.ru

ORCID: Yury N. Alekhin – <https://orcid.org/0000-0002-6852-3110>; Olga S. Popova – <https://orcid.org/0000-0002-0650-0837>;

Vladimir S. Ponomarev – <https://orcid.org/0000-0003-0666-7722>; Pavel A. Parshin – <https://orcid.org/0000-0002-8790-0540>.

Received: 12.09.2022

Revised: 12.04.2023

Published: 25.05.2023

© Алехин Ю. Н., Попова О. С., Понамарёв В. С., Паршин П. А., 2023

© Alekhin Yu. N., Popova O. S., Ponomarev V. S., Parshin P. A., 2023

## Abstract

**Introduction.** One of the most progressive directions of the modern stage of development of biology is the deepening of knowledge about the mechanisms of regulation of metabolic processes, in particular about signal molecules that transmit information to the cell through ion channels and nuclear receptors associated with G-protein or with enzymatic activity. The nuclear Farnesoid X receptor (FXR) is mainly expressed in the liver and intestines, it regulates key genes that provide the processes of synthesis, transport and reabsorption of bile acids, and is also involved in the metabolism of lipids and carbohydrates.

**Aim.** To evaluate the effect of a farnesoid X receptor agonist on postprandial lipemia in rats fed a supraphysiological fat diet.

**Materials and methods.** An experimental, prospective, controlled, unblinded, randomized study was conducted to study the effect of a farnesoid X receptor agonist (obeticholic acid) on postprandial lipemia in rats receiving a diet containing a supraphysiological dose of fats.

**Results and discussion.** It has been shown that when assessing postprandial lipemia, an oral test for tolerance to supraphysiological doses of fat with the determination of the initial lipid profile parameters and 4 hours after exercise has a sufficiently high information content. It was found that in animals that received a diet containing an increased amount of fat for 28 days, there was an imbalance in lipid metabolism with activation of their absorption in the intestine, but a "slow" reaction of the mechanisms of intermediate lipid metabolism, which was accompanied by the accumulation of triglycerides and cholesterol in the blood of hungry rats, chylomicrons and LDL. At 4 hours post-feeding, these animals showed abnormal increases in triglycerides and cholesterol.

**Conclusion.** The use of obeticholic acid harmonizes lipid metabolism against the background of alimentary fat load, due to the activation of farnesoid X-receptors of the intestine and liver, which is manifested by a simultaneous increase in the intensity of lipid absorption processes and their intermediate metabolism. As a result, the risk of hyperchylomicronemia, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia is eliminated, the likelihood of developing secondary hyperlipidemia, insulin tolerance and functional overload (or pathology) of the liver is reduced.

**Keywords:** rats, postprandial lipemia, farnesoid X-receptor agonists, obeticholic acid, cholesterol, triglycerides, chylomicron test

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** Yury N. Alekhin – creation of a research model. Olga S. Popova and Vladimir S. Ponamarev – conducting an experiment, collecting literature data, writing and designing an article. Pavel A. Parshin – statistical data processing, collection of literature data, writing an article.

**For citation:** Alekhin Yu. N., Popova O. S., Ponamarev V. S., Parshin P. A. Effect of a farnesoid X-receptor agonist on postprandial lipemia in rats fed a supraphysiological fat doses. *Drug development & registration*. 2023;12(2):174–184. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-174-184>

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее прогрессирующих направлений современного этапа развития биологии является углубление знаний о механизмах регуляции метаболических процессах, в частности о сигнальных молекулах, которые передают информацию клетке через ионные каналы и рецепторы ядерные, связанные с G-белком или с ферментативной активностью. При проявлении эффекта через ядерные рецепторы сигнальные белки образуют с ними комплекс, который присоединяется к регуляторным последовательностям ДНК с последующим запуском или блокировкой синтеза регуляторного белка. В настоящее время известно более 200 ядерных рецепторов, и хотя часть из них входят в группу «сиротских» (орфановых), для которых не известны механизмы активации, активно ведется поиск регуляторных лигандов, имеющих перспективу стать новыми лекарственными препаратами [1, 2]. Ядерный рецептор Farnesoid X receptor (FXR) в основном экспрессируется в печени и кишечнике, он регулирует ключевые гены, обеспечивающие процессы синтеза, транспорта и реабсорбции желчных кислот, а также участвует в метаболизме липидов и углеводов. В рамках его функ-

циональности поддержание энергетического гомеостаза, межорганный функциональная коммуникация, в частности, изменение чувствительности тканей к инсулину и энтерогепатический сигнальный путь через желчные кислоты [3, 4]. Широкий спектр курируемых функций определяет многогранное физиологическое и патофизиологическое значение данного рецептора, а также дает основание рассматривать его как потенциальную фармакологическую мишень [5, 6]. Обетихолевая кислота является одним из наиболее перспективных агонистов фарнезоидного X-рецептора, терапевтическая эффективность которой доказана при клинических и экспериментальных поражениях печени [7–9]. При этом в большинстве исследований воспроизводили клинически выраженное поражение печени с помощью дачи четыреххлористого углерода, лекарственных препаратов или гиперкалорийной высокожировой диете с избытком легкоусваиваемых углеводов [10, 11]. Полученный авторами эффект подтверждает целесообразность применения обетихолевой кислоты для терапии гепатопатий, однако у больных на фоне многогранности патологических изменений в организме сложно конкретизировать механизмы действия ли-

ганда. В данном случае более приемлемым является не воспроизведение клинической формы патологии печени, а повышенная функциональная нагрузка на отдельные обменные процессы или их совокупность. При этом не нарушается, а только активизируется адаптационно-компенсаторный потенциал с усилением выраженности метаболических путей, что при изучении сигнальных молекул, по нашему мнению, повысит объективность информации о фармакодинамике лигандов. В качестве нагрузочного агента интерес представляет оливковое масло, которое при повышенной дозе создаст эффект алиментарной жировой нагрузки, но не окажет при этом токсического воздействия на печень [12]. Можно предположить, что применение агонистов фарнезоидного X-рецептора изменит реакцию организма на жировой перекорм, в частности, на степень выраженности и характер проявления дислипидемии, являющейся в клинической практике одним из компонентов патогенеза болезней органов желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной и сердечнососудистой систем [13–15]. Для анализа обмена липидов предложено сравнительно большое количество методов исследования, которые позволяют детализировать липопротеидный профиль, но демонстрируя глубину поиска, они часто не дают возможности полноценного исследования всего спектра показателей липидного обмена [16], что необходимо для формирования интегрального представления о динамике происходящих изменений. Вероятно, при диспансеризации или поиске перспективных фармакологических средств более приемлем поисковый алгоритм, включающий в себя скрининговые тесты с последующим уточнением актуальных позиций высокотехнологичными методами. К числу скрининговых можно отнести хиломикронный тест, позволяющий получить интегральную информацию об уровне липопротеидов [17].

**Основная цель данного исследования** – оценить влияние агониста фарнезоидного X-рецептора (обетихолево́й кислоты) на постпрандиальную липемию у крыс, получающих рацион, содержащий супрафизиологическую дозу жиров.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В виварии ФГБОУ ВО «СПбГУВМ» проведено экспериментальное проспективное контролируемое «неослепленное» рандомизированное исследование, которое включало в себя два опыта. Рандомизация проводилась групповым (блочным) методом со стратификацией по возрасту, весу и клиническому состоянию животных. Объектом исследования были белые нелинейные крысы из питомника РАМН «Рапполово» Ленинградской области. Из их числа было отобрано 24 клинически здоровых животных в возрасте от 3 до 5 месяцев с массой тела 180–220 грамм. Условия их

содержания и кормления соответствовали требованиям нормативных документов<sup>1,2</sup>. В течение 4 недель до начала эксперимента животные содержались в стандартных условиях вивария по 5 голов в клетке, с 12-часовым циклом свет/темнота, при контролируемой температуре ( $19,0 \pm 0,5$  °C) и относительной влажности ( $54,0 \pm 1,0$  %) воздуха. Крыс кормили два раза в день (в 7:00 и 19:00 часов) их рацион (основной, ОР) состоял из 15 г специализированного комбикорма (К-58, диета № 3251) и 5 г семян подсолнечника, что обеспечивало потребление в сутки 5,1 г сырого протеина, 4,0 г сырой клетчатки и 3,5 г сырого жира.

Для проведения первого опыта из числа отобранных животных сформировали две группы: № 1 (контроль,  $n = 3$ ), в которой крысы получали основной рацион (ОР); № 2 ( $n = 3$ ) – утром через 5 минут от начала кормления дополнительно к ОР однократно внутрь с помощью шприца и иглы с булавовидным утолщением на конце ввели 4 мл оливкового масла. Перед кормлением, а так же через 2, 4, 6 и 8 часов после у животных отбирали пробы крови.

Для проведения второго опыта были сформированы три группы: № 3 (контроль,  $n = 6$ ), крысы из которой получали основной рацион; № 4 ( $n = 6$ ) – помимо основного рациона им два раза в сутки во время кормления внутрь с помощью шприца и иглы с булавовидным утолщением на конце вводили по 3,5 мл оливкового масла, а в группе № 4 ( $n = 6$ ) один раз в сутки утром одновременно с дачей масла назначали обетихолево́ую кислоту [Окалива генерик (Ocabest – 5), Natco Pharma Ltd. / Aprazer, Индия] в дозе 0,5 мг/кг м.т.

Все крысы находились под постоянным наблюдением. В 1, 7, 14, 21 и 28 дни эксперимента утром за 15 минут до и через 4 часа после кормления отбирали пробы крови.

Образцы крови отбирали через нижнечелюстной доступ в пробирки с антикоагулянтом ( $K_3$  ЭДТА) для сохранения ее интактного состояния и получения плазмы, в которой с помощью коммерческих наборов реактивов определяли содержание общего холестерина и триглицеридов (АО «Вектор-Бест», Россия). Помимо этого проводили хиломикронный тест: плазму помещали на 12 часов в холодильник при 4 °C, а затем визуально оценивали цвет и наличие расслоения [18].

Математико-статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы

<sup>1</sup> РД-АПК 3.10.07.02-09 «Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200088317>. Ссылка активна на 26.12.2022.

<sup>2</sup> ГОСТ 34566-2019 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200167514>. Ссылка активна на 26.12.2022.

STATISTICA 6.1. Рассчитывали среднюю арифметическую ( $M$ ) и ее среднюю ошибку ( $m$ ), коэффициент вариации ( $C$ ) и достоверность разницы ( $p$ ) по критерию Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Задачей первого опыта было изучение динамики липидного профиля крови крыс, получающих сбалансированный рацион, и после однократного введения дополнительного количества жира. Из данных таблиц 1 и 2 видно, что изучаемые показатели у крыс до кормления находятся в пределах референсного диапазона [19], а качественный тест (хиломикронный тест) демонстрирует отрицательный результат.

У животных с нормальным содержанием жиров в рационе (гр. 1) в течении 2 часов после дачи корма наблюдается увеличение (на 5,8 %) триглицеридов до уровня, который достоверно не изменяется до 6 часа наблюдения, но в конце опыта уменьшается до исходного уровня (таблица 1).

Показатели холестерина после некоторого снижения через 2 часа возрастают (на 4,4 %) в течении последующих 4 часов, но затем понижаются до исходных данных. Хиломикронный тест через 2 и 4 часа демонстрирует увеличение количества хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), в меньшей степени липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

У животных, получивших однократно супрафизиологическую дозу жиров (гр. № 2) через 2 часа после кормления содержание триглицеридов возросло на 22,4 %, а холестерина уменьшилось на 12,4 % (таблица 2). Хиломикронный тест указывает на повышенный уровень хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). В течение последующих двух часов (4 часа) содержание триглицери-

дов увеличились на 56,7 % и достигло уровня, который выше исходного на 91,8 %. Содержание холестерина также возросло (на 15,8 %) и достигло величин интактных животных. Результаты хиломикронного теста свидетельствуют о сохранении повышенной концентрации хиломикронов.

Дальнейшая динамика триглицеридов характеризуется их уменьшением и через 8 часов они достигают исходного уровня. Содержание холестерина после некоторого увеличения (на 3,6 %) через 6 часов после кормления увеличилось, уменьшилось до исходного уровня на заключительном этапе опыта. Результаты хиломикронного теста через 6 часов указывают на повышенный уровень ЛПОНП (вероятно и ЛПНП) и липопротеинов промежуточной плотности, а также слабовыраженного увеличения хиломикронов.

Полученные нами данные показали, что у животных, получающих сбалансированный рацион после очередного кормления, наблюдается умеренно выраженное увеличение триглицеридов, которое сохраняется в течении 4–6 часов. Динамика общего холестерина характеризуется незначительным снижением в первые 2 часа после кормления с последующим увеличением в течении последующих 2–4 часов. Хиломикронный тест дает положительный результат, указывая на повышенное содержание хиломикронов через 2 часа, хиломикронов и ЛПОНП – через 4 часа наблюдения. Равномерное помутнение плазмы через 6 часов после кормления, вероятно, обусловлено повышением концентрации ЛПНП. Восьмой час наблюдения характеризуется восстановлением всех изучаемых показателей до исходного уровня. Однако выявленные изменения слабо выражены и имеют выраженные индивидуальные колебания, поэтому объективно можно говорить только о тенденциях липидного профиля крови в абсорбтивный период, но нет основания для констатации каких-либо величин,

Таблица 1. Показатели липидного обмена в крови крыс из группы № 1

Table 1. Indicators of lipid metabolism in the blood of rats from group No. 1

Время отбора крови от кормления Time between feeding and blood sampling	Показатели Parameters		
	Холестерин, мМ/л Cholesterol, mM/l	Триглицериды, мМ/л Triglycerides, mM/l	Хиломикронный тест Chylomicron test
-15 мин -15 min	1,38 ± 0,079	0,52 ± 0,023	Плазма прозрачная Transparent plasma
+2 час +2 h	1,35 ± 0,120	0,55 ± 0,105	Верхний слой – серо-молочного цвета; нижний слой – прозрачный Upper layer – milky gray color; lower level – transparent
+4 час +4 h	1,38 ± 0,137	0,57 ± 0,188	Верхний слой – молочного цвета; нижний слой – слабо-белесый Upper layer – milky color; lower level – slightly whitish
+6 час +6 h	1,41 ± 0,116	0,56 ± 0,055	Плазма – прозрачная, легкое помутнение Plasma – transparent, slightly cloudy
+8 час +8 h	1,36 ± 0,062	0,51 ± 0,020	Плазма прозрачная Transparent plasma

**Примечание.** Различие с показателями до кормления (-15 мин) статистически достоверно: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

**Note.** Difference with indicators before feeding (-15 min) statistically significant: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ .

Таблица 2. Показатели липидного обмена в крови крыс из группы № 2

Table 2. Indicators of lipid metabolism in the blood of rats from group No. 2

Время отбора крови от кормления Time between feeding and blood sampling	Показатели Parameters		
	Холестерин, мМ/л Cholesterol, mM/l	Триглицериды, мМ/л Triglycerides, mM/l	Хиломикронный тест Chylomicron test
-15 мин -15 min	1,37 ± 0,085	0,49 ± 0,010	Плазма прозрачная Transparent plasma
+2 час +2 h	1,20 ± 0,091	0,60 ± 0,079***	Верхний слой – серо-молочного цвета; нижний слой – прозрачный. Соотношение слоев: 1 : 2 Upper layer – milky gray color; lower level – transparent. Levels ratio 1 : 2
+4 час +4 h	1,39 ± 0,085	0,94 ± 0,075***	Верхний слой – молочного цвета; нижний слой – белесый. Соотношение слоев: 1 : 2 (1 : 2,5) Upper layer – milky color; lower level – whitish. Levels ratio: 1 : 2 (1 : 2,5)
+6 час +6 h	1,44 ± 0,101	0,63 ± 0,025***	Диффузное (равномерное) помутнение без выраженного расслоения Diffuse (uniform) turbidity without pronounced stratification
+8 час +8 h	1,42 ± 0,070	0,51 ± 0,008	Плазма прозрачная Transparent plasma

**Примечание.** Различие с показателями до кормления (-15 мин) статистически достоверно: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

**Note.** Difference with indicators before feeding (-15 min) statistically significant: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

отражающих динамику. Дополнительное введение оливкового масла не изменило отмеченные выше тенденции, но усилило их визуализацию. При этом снизилась вариабельность показателей, так коэффициент вариации триглицеридов снизился через 2 и 4 часа после кормления соответственно с 26,7 до 18,4 % и с 46,0 до 11,2 %.

Таким образом, после кормления наблюдается изменение липидного профиля крови с достоверным увеличением уровня триглицеридов и менее выраженным повышением уровня холестерина. Максимальные величины указанных показателей достигаются в течение 4 часов постпрандиального периода, но в это время также возрастает их вариабельность, что снижает объективность исследований. Увеличение содержания жира в рационе усиливает абсолютную выраженность, но снижает индивидуальную вариабельность метаболической реакции на потребление корма. При этом наиболее информативными оказались параметры, определяемые через 4 часа после кормления.

Задачей второго опыта было изучение влияния обетихоловой кислоты на динамику показателей постпрандиальной липемии. Все крысы в первый день эксперимента были клинически здоровы, а все изучаемые показатели крови находились в референсном диапазоне (таблицы 3–5) [19] и не имели достоверных межгрупповых различий. В течение 4 часов после кормления не было отмечено достоверных изменений уровня холестерина, но уровень триглицеридов увеличился на 90,2 %, а результаты хиломикронного теста указывают на повышение хиломикронов и ЛПОНП. В группе контроля на всех этапах

опыта мы наблюдали изменения аналогичных показателей исходного и постпрандиального липидного профиля крови (таблица 3).

У животных, получающих избыточное количество жира в рационе (гр. № 4), на седьмой день наблюдения было отмечено более выраженное постпрандиальное увеличение триглицеридов (на 98,0 %).

В конце второй недели у животных до введения оливкового масла отмечены более высокие, чем в первый день опыта, величины холестерина (на 7,9 %) и триглицеридов (на 11,8 %). Получен положительный результат хиломикронного теста, свидетельствующий о повышенном уровне ЛПНП. Через 4 часа после кормления содержание холестерина увеличилось на 18,7 %, а триглицеридов в 2,1 раза и они оказались выше, чем в начале опыта соответственно на 24,5 и 23,7 %. Качественный тест показал повышенное содержание хиломикронов и ЛПОНП, а увеличение высоты второго слоя свидетельствует о прогрессирующем наращивании липопротеидов.

На 21 день опыта происходит дальнейшее увеличение уровней холестерина и триглицеридов как до, так и после жировой нагрузки, что отразилось на результатах хиломикронного теста, которые указывают на повышенный уровень хиломикронов и ЛПНП до, и хиломикронов и ЛОНП после кормления. На заключительном этапе опыта у голодных крыс величина холестерина превысила уровень первого дня на 56,1 %, а триглицеридов в 2,1 раза, а после дачи оливкового масла соответственно на 81,8 и 51,5 %, что оказалось выше нормы [19]. Результаты хиломикронного теста показали, что у животных до кормления имеет место повышенный уровень хиломикронов и

**Таблица 3.** Показатели липидного обмена в крови крыс из группы № 3 за 15 минут до (–15 мин) и через 4 часа (+4 час) после кормления

**Table 3.** Indicators of lipid metabolism in the blood of rats from group No. 3 15 minutes before (–15 minutes) and 4 hours (+4 hours) after feeding

День опыта Experimental day	Время отбора крови от кормления Time between feeding and blood sampling	Показатели Parameters		
		Холестерин, мМ/л Cholesterol, mM/l	Триглицериды, мМ/л Triglycerides, mM/l	Хиломикронный тест Chylomicron test
1	–15 мин –15 min	1,41 ± 0,057	0,50 ± 0,015	Плазма прозрачная Transparent plasma
	+4 часа +4 h	1,44 ± 0,060	0,95 ± 0,068	Верхний слой – молочного цвета; нижний слой – белесый. Соотношение слоев: 1:2 (1:2,5) Upper layer – milky color; lower level –whitish. Levels ratio: 1:2 (1:2,5)
7	–15 мин –15 min	1,39 ± 0,072	0,48 ± 0,027	Плазма прозрачная Transparent plasma
	+4 часа +4 h	1,42 ± 0,055	0,96 ± 0,070	Верхний слой – молочного цвета; нижний слой – белесый. Соотношение слоев: 1:2 Upper layer – milky color; lower level –whitish. Levels ratio: 1:2
14	–15 мин –15 min	1,39 ± 0,060	0,50 ± 0,019	Плазма прозрачная Transparent plasma
	+4 часа +4 h	1,45 ± 0,061	0,95 ± 0,075	Верхний слой – молочного цвета; нижний слой – белесый. Соотношение слоев: 1:2 Upper layer – milky color; lower level –whitish. Levels ratio: 1:2
21	–15 мин –15 min	1,39 ± 0,075	0,53 ± 0,020	Плазма прозрачная Transparent plasma
	+4 часа +4 h	1,42 ± 0,060	0,97 ± 0,076	Верхний слой – молочного цвета; нижний слой – белесый. Соотношение слоев: 1:2 (1:2,5) Upper layer – milky color; lower level –whitish. Levels ratio: 1:2 (1:2,5)
28	–15 мин –15 min	1,38 ± 0,083	0,50 ± 0,024	Плазма прозрачная Transparent plasma
	+4 часа +4 h	1,43 ± 0,070	0,95 ± 0,080	Верхний слой – молочного цвета; нижний слой – белесый. Соотношение слоев: 1:2 Upper layer – milky color; lower level –whitish. Levels ratio: 1:2

**Примечание.** Различие с показателями первого дня опыта статистически достоверно: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

**Note.** The difference with the indicators of the first day of the experiment statistically significant: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

липопротеидов низкой плотности, а после дачи масла отмечено большее повышение уровня хиломикронов, накопление липопротеинов очень низкой и промежуточной плотности.

В таблице 5 представлены показатели крыс, которым на фоне избытка жира в рационе вводили обетихоловую кислоту. Как было отмечено выше, в начале опыта все эти животные (гр. 4) были клинически здоровы, а их показатели находились в референсном диапазоне. Постпрандиальная динамика характеризовалась отсутствием достоверного изменения концентрации холестерина, увеличением триглицеридов (на 92,0 %), хиломикронов и ЛПОНП.

В конце первой недели опыта не было отмечено достоверных изменений изучаемых показателей у голодных животных, но через 4 часа после их кормления хиломикронный тест показал повышенный уровень хиломикронов и ЛПОНП, а содержание триг-

лицеридов возросло в 2,24 раза и оказалось выше уровня животных из группы № 3 на 10,9 %.

На 14 день эксперимента у голодных животных увеличилась вариабельность показателей холестерина (с 15,0 до 21,0 %), содержание которого оказалось выше, чем в первый день опыта на 3,7 %, но ниже уровня крыс из группы № 3 на 6,0 %. После кормления уровень холестерина повысился на 13,5 %, а триглицерида в 2,2 раза и оказались соответственно ниже на 10,1 % и выше на 7,5 %, чем в сопоставимой группе (гр. № 3). Хиломикронный тест указывает на повышенное содержание хиломикронов и ЛПОНП, а увеличение высоты второго слоя свидетельствует о прогрессирующем наращивании липопротеидов. В течение последующих двух недель опыта не произошло достоверных изменений предпрандиального липидного профиля крови и изучаемые показатели достоверно не отличались их параметров интактных

**Таблица 4.** Показатели липидного обмена в крови крыс из группы № 4 за 15 минут до (–15 мин) и через 4 часа (+4 час) после кормления

**Table 4.** Indicators of lipid metabolism in the blood of rats from group No. 4 15 minutes before (–15 minutes) and 4 hours (+4 hours) after feeding

День опыта Experimental day	Время отбора крови от кормления Time between feeding and blood sampling	Показатели Parameters		
		Холестерин, мМ/л Cholesterol, mM/l	Триглицериды, мМ/л Triglycerides, mM/l	Хиломикронный тест Chylomicron test
1	–15 мин –15 min	1,39 ± 0,080	0,51 ± 0,018	Плазма прозрачная Transparent plasma
	+4 часа +4 h	1,43 ± 0,065	0,97 ± 0,071	Верхний слой – молочного цвета; нижний слой – белесый. Соотношение слоев: 1:2 (1:2,5) Upper layer – milky color; lower level – whitish. Levels ratio: 1:2 (1:2,5)
7	–15 мин –15 min	1,41 ± 0,091	0,51 ± 0,055	Плазма прозрачная Transparent plasma
	+4 часа +4 h	1,42 ± 0,107	1,01 ± 0,113	Верхний слой – молочного цвета; нижний слой – белесый. Соотношение слоев: 1:2,5 Upper layer – milky color; lower level – whitish. Levels ratio: 1:2,5
14	–15 мин –15 min	1,50 ± 0,100	0,57 ± 0,025*	Помутнение (опалесценция) Turbidity (opalescence)
	+4 часа +4 h	1,78 ± 0,122*	1,20 ± 0,10*	Верхний слой – молочного цвета; нижний слой – белесый. Соотношение слоев: 1:2,5 (1:3) Upper layer – milky color; lower level – whitish. Levels ratio: 1:2,5 (1:3)
21	–15 мин –15 min	1,68 ± 0,097**	0,72 ± 0,063**	Диффузное помутнение. Повыш ЛПНП Diffuse turbidity. LDL increase
	+4 часа +4 h	1,90 ± 0,115**	1,28 ± 0,079**	Верхний слой – молочного с кремовым оттенком цвета; нижний слой – серо-белого цвета. Соотношение слоев: 1:3 (1:3,5) Upper layer – milky with a creamy tint; lower layer – gray-white color. Layer ratio: 1:3 (1:3.5)
28	–15 мин –15 min	2,17 ± 0,109***	1,06 ± 0,121***	Верхний слой – бледно-кремового цвета; нижний слой – диффузное помутнение. Соотношение слоев: 1:4 (1:5). Повыш хиломикроны и ЛПНП Upper layer is a pale cream color; the bottom layer is a diffuse turbidity. Layer ratio: 1:4 (1:5). Increased chylomicrons and LDL
	+4 часа +4 h	2,60 ± 0,130***	1,47 ± 0,098***	Верхний слой – кремового цвета; нижний слой – диффузное помутнение. Соотношение слоев: 1:3,5 (1:4,0). Повыш хиломикроны и ЛПП и ЛПОНП Upper layer is cream-colored; lower layer is diffuse turbidity. Layer ratio: 1:3.5 (1:4.0). Increased chylomicrons and LPP and VLDL

**Примечание.** Различие с показателями первого дня опыта статистически достоверно: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

**Note.** The difference with the indicators of the first day of the experiment statistically significant: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

животных (1 день). Реакция на кормления характеризовалась увеличением холестерина (на 8,0 %), триглицеридов (в 2 раза), хиломикронов и ЛПОНП.

Таким образом, увеличение в три раза (с 3,5 до 10,5 г/сутки) содержания жира в рационе крыс в течение первой недели не оказывает существенного влияния на липидный профиль крови, но в течение последующих трех недель наблюдения отмечено увеличение содержания в плазме холестерина и триглицеридов. При этом результаты хиломикронного теста указывают на повышение концентрации ЛПНП, но на заключительном этапе опыта также возрастает

уровень хиломикронов, что может быть обусловлено снижением активности образования эндогенных триглицеридов в печени [14]. Результаты исследования постпрандиальной липемии показали, что уже через 8 часов липидный профиль плазмы восстанавливается до исходного уровня (см. таблицы 1 и 2). Во втором опыте (см. таблицу 3) пробы крови у голодных животных отбирают через 10–12 часов после предыдущего кормления, т.е. выявленное наличие повышенного уровня холестерина, триглицеридов, хиломикронов и липоротейнов указывает на наличие вторичной дислипемии [20, 21], которая возникает

**Таблица 5.** Показатели липидного обмена в крови крыс из группы № 5 за 15 минут до (–15 мин) и через 4 часа (+4 час) после кормления

**Table 5.** Indicators of lipid metabolism in the blood of rats from group No. 5 15 minutes before (–15 minutes) and 4 hours (+4 hours) after feeding

День опыта Experimental day	Время отбора крови от кормления Time between feeding and blood sampling	Показатели Parameters		
		Холестерин, мМ/л Cholesterol, mM/l	Триглицериды, мМ/л Triglycerides, mM/l	Хиломикронный тест Chylomicron test
1	–15 мин –15 min	1,36 ± 0,065	0,50 ± 0,026	Плазма прозрачная Transparent plasma
	+4 часа +4 h	1,44 ± 0,058	0,96 ± 0,062	Верхний слой – молочного цвета; нижний слой – белесый. Соотношение слоев: 1:2 (1:2,5) Upper layer – milky color; lower level – whitish. Levels ratio: 1:2 (1:2,5)
7	–15 мин –15 min	1,41 ± 0,085	0,50 ± 0,030	Плазма прозрачная Transparent plasma
	+4 часа +4 h	1,46 ± 0,100	1,12 ± 0,111	Верхний слой – молочного цвета; нижний слой – белесый. Соотношение слоев: 1:2 (1:2,5) Upper layer – milky color; lower level – whitish. Levels ratio: 1:2 (1:2,5)
14	–15 мин –15 min	1,41 ± 0,120	0,59 ± 0,071	Легкое помутнение (опалесценция) Slight turbidity (opalescence)
	+4 часа +4 h	1,60 ± 0,073*	1,32 ± 0,089	Верхний слой – молочного цвета; нижний слой – белесый. Соотношение слоев: 1:3 Upper layer – milky color; lower level – whitish. Levels ratio: 1:3
21	–15 мин –15 min	1,47 ± 0,080	0,54 ± 0,043	Плазма прозрачная Transparent plasma
	+4 часа +4 h	1,51 ± 0,105	1,10 ± 0,093	Верхний слой – молочного цвета; нижний слой – белесый. Соотношение слоев: 1:2,5 (1:3) Upper layer – milky color; lower level – whitish. Levels ratio: 1:2,5 (1:3)
28	–15 мин –15 min	1,43 ± 0,109	0,56 ± 0,070	Плазма прозрачная Transparent plasma
	+4 часа +4 h	1,55 ± 0,110	1,13 ± 0,099	Верхний слой – молочного цвета; нижний слой – белесый. Соотношение слоев: 1:2,5 Upper layer – milky color; lower level – whitish. Levels ratio: 1:2,5

**Примечание.** Различие с показателями первого дня опыта статистически достоверно: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

**Note.** The difference with the indicators of the first day of the experiment statistically significant: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

в конце второй недели и прогрессирует в течение последующих дней наблюдения. Повышенный уровень липидов в крови голодных животных усиливает выраженность постпрандиальной липемии. При этом через 4 часа после кормления показатели холестерина и триглицеридов превышают верхний предел нормы, что указывает на патологический характер изменений липидного обмена. Результаты хиломикронного теста расширили наши представления о механизмах дислипидемии на фоне жирового перекорма. Выявлено, что у животных контрольной группы (см. таблицу 1) алиментарная гиперлипемия преимущественно обусловлена повышенным уровнем хиломикронов, т. е. экзогенными липидами, что свидетельствует об активации начального этапа липидного обмена – переваривание и всасывание в кишечнике, но менее выраженной стимуляции промежуточного обмена [22]. На фоне алиментарной жировой перегрузки в течение двух недель происходит активизация

процессов всасывания липидов в кишечнике и развитие гиперхиломикронемии, выраженность которой постепенно возрастает до уровня стимуляции синтетической функции печени, что проявляется наращиванием доли ЛПОНП (увеличение высоты нижнего слоя). Данная фракция липопротеинов образуется из хиломикронов в кровотоке под действием фермента липопротеинлипазы или синтезируется в печени, затем из нее извлекается большая часть триглицеридов и они трансформируются в ремнантные частицы (липопротеиды промежуточной плотности), которые сравнительно быстро улавливаются в печени, где превращаются в ЛПНП [22]. Поэтому увеличение ЛПОНП указывает не только на активацию липопротеинлипазы в крови (экзогенный ЛПОНП) и функций печени (эндогенный ЛПОНП), но и на сбой работы печени. Так, известно, что повышение содержания жира в рационе возрастает уровень свободных жирных кислот в печени, которые стимулируют синтез

ЛПОНП. Известно, что инсулин регулирует скорость синтеза липопротеинов очень низкой плотности, которые синтезируются в печени, он же лимитирует активность липопротеинлипазы, обеспечивающей элиминацию этих липопротеинов из крови. Поэтому одним из механизмов роста синтеза и замедления элиминации ЛПОНП является снижение чувствительности (резистентности) тканей к влиянию инсулина [23]. Увеличение количества ЛППП в сочетании с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, свидетельствует о вторичной гиперлипидемии, которая является предиктором метаболического синдрома [24].

Применение обетихоловой кислоты изменило реакцию организма животных на супрафизиологические дозы жира. Обетихоловая кислота является мощным и селективным агонистом фарнезоидного X-рецептора (FXR, EC50 99 нмоль/Л), а в химическом отношении она представляет собой полусинтетическое производное хенодесоксихолевой кислоты природного агониста FXR [7]. Данный ядерный рецептор, экспрессирующийся в печени, кишечнике, почках и жировой ткани, имеет многогранное физиологическое и патофизиологическое значение [5]. Поэтому можно предположить, что уже через 1–2 недели курса обетихоловой кислоты произойдет активация FXR в кишечнике с соответствующим увеличением объема всасывания жиров в кишечнике, на что указывает более высокий, чем у животных гр. № 3, уровень триглицеридов, составляющих большую часть хиломикроннов – основной транспортной формой липидов. При этом в крови возрастает доля экзогенных хиломикроннов (образовавшихся в слизистой кишечника), но не эндогенных липидов, так как нет достоверного увеличения холестерина, что указывало бы на стимуляцию промежуточного обмена [25]. Очевидно, что на этом этапе опыта превалирует активизация ядерных рецепторов в кишечнике и в меньшей степени расположенных в печени и жировой ткани. В результате наблюдается слабовыраженная перегрузка механизмов промежуточного обмена липидов, на что указывает повышение содержания хиломикроннов и ЛПНП в плазме крови голодных животных (хиломикронный тест) в конце второй недели наблюдения. В дальнейшем исчезли отмеченные изменения липидного профиля у голодных крыс, что указывает на полноценный метаболизм потребляемой дозы жира в межпрандиальный период, т.е. произошла экспрессия FXR в печени и жировой ткани, участвующих в метаболизме липидов, оптимизация промежуточного обмена. Повышение уровня холестерина через 4 часа после кормления также свидетельствует о повышении активности образования ЛППП и ЛПНП, содержание в которых значительно выше, чем в хиломикронах и ЛПОНП [26]. Однако в отличие от крыс из группы № 3 у животных, получавших обетихоловую кислоту (гр. № 4), показатели холестерина и триглицеридов не вышли за пределы нормы, что дает основание предположить наличие не только локального, но системного эффекта экспрессии ядерных рецепторов. При этом наиболее

вероятным механизмом данного эффекта является нивелирование (или ослабление) толерантности тканей к инсулину – универсальному регулятору обмена веществ. Известно, что активация FXR повышает чувствительность к инсулину [27–30], на что так же указывают результаты наших исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования по изучению динамики липидного профиля крови крыс, получающих сбалансированный рацион и после однократного введения дополнительного количества жира, показали, что для оценки постпрандиальной липемии более приемлем пероральный тест на толерантность к супрафизиологическим дозам жира с определением исходных показателей липидного профиля и через 4 часа после нагрузки. При этом для гарантированного метаболизма полученной дозы жира анализ исходных параметров должен проводиться не ранее чем через 10 часов после предыдущего кормления. Это позволяет оценить полноценность промежуточного обмена липидов, дает информацию об индивидуальных особенностях интактных животных, что повышает объективность оценки динамики изменения изучаемых величин после кормления. Отбор проб крови через 4 часа после жировой нагрузки обусловлен сравнительно выраженной постпрандиальной липемией с минимальным уровнем индивидуальной вариабельности.

У животных, которые в течение 28 дней получали рацион, содержащий повышенное количество жира, наблюдался дисбаланс метаболизма липидов с активацией их всасывания в кишечнике, но «замедленной» реакцией механизмов промежуточного обмена липидов, что сопровождалось накоплением в крови голодных крыс триглицеридов, холестерина, хиломикроннов и ЛПНП. Через 4 часа после кормления у этих животных наблюдалось сверхнормальное повышение триглицеридов и холестерина. Все это указывает на наличие у них вторичной гиперлипидемии, которая, вероятно, сочетается с толерантностью к инсулину, функциональной перегрузкой (или патологией) печени, что является предиктором метаболического синдрома.

Применение обетихоловой кислоты гармонизирует липидный обмен на фоне алиментарной жировой нагрузки за счет активации фарнезоидных X-рецепторов кишечника и печени, что проявляется одновременным увеличением интенсивности процессов всасывания липидов и их промежуточного обмена. Происходит оперативное превращение экзогенных (хиломикронны) в эндогенные (ЛПОНП) триглицериды, которые не достигают высокого уровня, так как подвергаются дальнейшей трансформации в печени, жировой ткани, мышцах др. участниках метаболизма липидов. Нет активации ферментов крови, что, вероятно, обусловлено их превращением в печени в ЛПВП. В результате исключается риск возникновения гиперхиломикронемии, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, снижается вероятность

развития вторичной гиперлипидемии, толерантности к инсулину и функциональной перегрузки (или патологии) печени.

## ЛИТЕРАТУРА

- Mazaira G. I., Zgajnar N. R., Lotufo C. M., Daneri-Becerra C., Sivils J. C., Soto O. B., Cox M. B., Galigniana A. M. D. The Nuclear Receptor Field: A Historical Overview and Future Challenges. *Nucl. Recept. Res.* 2018;5:101320. DOI: 10.11131/2018/101320.
- Blumberg B., Evans R. M. Orphan receptors – new ligands and new possibilities, *Genes and Development.* 1998;12:3149–3155. DOI: 10.1101/gad.12.20.3149.
- Ивашкин В. Т. Ядерные рецепторы и патология печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010;20(4):7–15.
- Гриневиц В. Б., Сас Е. И. Физиологические эффекты желчных кислот. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2017;2:87–91.
- Jiang L., Zhang H., Xiao D., Wei H., Chen Y. Farnesoid X receptor (FXR): Structures and ligands. *Computational and Structural Biotechnology Journal.* 2021;19:2148–2159. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.04.029.
- Fiorucci S., Distrutti E., Ricci P., Giuliano V., Donini A., Baldelli F. Targeting FXR in cholestasis: hype or hope. *Expert Opin Ther Targets.* 2014;18(12):1449–1459. DOI: 10.1517/14728222.2014.956087.
- Mudaliar S., Henry R. R., Sanyal A. J., Morrow L., Marschall H.-U., Kipnes M., Adorini L., Sciacca C. I., Clopton P., Castelloe E., Dillon P., Pruzanski M., Shapiro D. Efficacy and Safety of the Farnesoid X Receptor Agonist Obeticholic Acid in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2013;145(3):574–582.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.042.
- Úbeda M., Lario M., Muñoz L., Borrero M. J., Rodríguez-Serrano M., Sánchez-Díaz A. M., Del Campo R., Lledó L., Pastor Ó., García-Bermejo L., Díaz D., Álvarez-Mon M., Albillos A. Obeticholic acid reduces bacterial translocation and inhibits intestinal inflammation in cirrhotic rats. *Journal of Hepatology.* 2016;64(5):1049–1057. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.12.010.
- Боголюбова А. В., Майоров А. Ю., Мишина Е. Е., Шварц А. М., Белоусов П. В. Фарнезоидный рецептор (FXR) как потенциальная терапевтическая мишень при неалкогольной жировой болезни печени и ассоциированных заболеваниях. *Сахарный диабет.* 2017;20(6):449–453. DOI: 10.14341/DM9374.
- Антюфеева А. А., Лушчик М. В. Создание экспериментальных моделей патологических состояний. *Международный студенческий научный вестник.* 2015;2(1):110–111.
- Янко Р. В., Чака Е. Г., Зинченко А. С., Сафонов С. Л., Левашов М. И. Особенности моделирования жирового гепатоза у крыс разного возраста на основе высококалорийного рациона. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(4):387–397. DOI: 10.14341/omet12789.
- Al-Seeni M. N., El Rabey H. A., Zamzami M. A., Alnefayee A. M. The hepatoprotective activity of olive oil and Nigella sativa oil against CCl<sub>4</sub> induced hepatotoxicity in male rats. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16(1):438. DOI: 10.1186/s12906-016-1422-4.
- Мамедов М. Н., Каримов А. К. Вторичная гиперлипидемия: особенности проявления при различных соматических заболеваниях. *Профилактическая медицина.* 2021;24(3):105–110. DOI: 10.17116/profmed202124031105.
- Сандлер Ю. Г., Винницкая Е. В. Гиполипидемическая терапия у пациентов с хроническими заболеваниями печени: что нужно знать гастроэнтерологу. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;17(28):36–45. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-28-36-45.
- Xenoulis P. G., Steiner J. M. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *The Veterinary Journal.* 2010;183:12–21. DOI: 10.1016/j.tvjl.2008.10.011.
- Меньшиков В. В. Требования к аналитическим средствам лабораторного обеспечения внебольничной медицинской помощи. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2001;9:5–6.
- Julve J., Martín-Campos J. M., Escolà-Gil J. C., Blanco-Vaca F. Chylomicrons: Advances in biology, pathology, laboratory testing, and therapeutics. *Clin Chim Acta.* 2016;455:134–148. DOI: 10.1016/j.ccca.2016.02.004.
- Wallach J. B. Interpretation of Diagnostic Tests. 3rd ed. Boston: Little, Brown and Co.; 2010. 1143 p.
- Войтенко Н. Г., Макарова М. Н., Зуева А. А. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 1: крысы. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2020;1:47–53. DOI: 10.29296/2618723X-2020-01-06.
- Brewer H. B. Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins, associated with an increased risk of cardiovascular disease. *The American Journal of Cardiology.* 1999;83:3–12. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)00308-2.
- Hirano T. Hypertriglyceridemia: concept and clinical significance. *Nihon Rinsho.* 2013;71(9):1519–1527.
- Алиев А. А. Липидный обмен и продуктивность жвачных животных. М.: Колос; 1980. 381 с.
- Драпкина О. М., Гацолаева Д. С., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. *Российские медицинские вестни.* 2010;2:72–78.
- Ершова А. А., Аль Раши Д. О., Иванова А. А., Аксенова Ю. О., Мешков А. Н. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(5):74–81.
- Beisiegel U. Lipoprotein metabolism. *Eur Hert J.* 1998;19(Suppl A): A20–A23.
- Ганда О. Дислипидемии. Эндокринология. М.: Практика; 1999. С. 447–461.
- Shihabudeen M. S., Roy D., James J., Thirumurugan K. Chenodeoxycholic acid, an endogenous FXR ligand alters adipokines and reverses insulin resistance. *Mol. Cell Endocrinol.* 2015;414:19–28. DOI: 10.1016/j.mce.2015.07.012.
- Kalugniy I. I., Markova D. S., Yashin A. V., Prusakov A. V., Ponomarev V. S., Andreeva N. L. Diagnosis of hepatopathy in Holstein cattle with metabolic disorders. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science.* 2021;723(2):022029. DOI: 10.1088/1755-1315/723/2/022029.
- Stepanov I. S., Kalugniy I. I., Markova D. S., Prusakov A. V., Ponomarev 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.* 2021;723(2):022030. DOI: 10.1088/1755-1315/723/2/022030.
- Baryshev V. A., Popova O. S., Ponomarev 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: 10.51227/ojaf.2022.11.

## REFERENCES

- Mazaira G. I., Zgajnar N. R., Lotufo C. M., Daneri-Becerra C., Sivils J. C., Soto O. B., Cox M. B., Galigniana A. M. D. The Nuclear Receptor Field: A Historical Overview and Future Challenges. *Nucl. Recept. Res.* 2018;5:101320. DOI: 10.11131/2018/101320.
- Blumberg B., Evans R. M. Orphan receptors – new ligands and new possibilities, *Genes and Development.* 1998;12:3149–3155. DOI: 10.1101/gad.12.20.3149.
- Ivashkin V. T. Nuclear receptors and liver pathology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2010;20(4):7–15. (In Russ.)
- Grinevich V. B., Sas E. I. Physiological effects of bile acids. *Russian Medical Inquiry.* 2017;2:87-91. (In Russ.)
- Jiang L., Zhang H., Xiao D., Wei H., Chen Y. Farnesoid X receptor (FXR): Structures and ligands. *Computational and Structural Biotechnology Journal.* 2021;19:2148–2159. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.04.029.
- Fiorucci S., Distrutti E., Ricci P., Giuliano V., Donini A., Baldelli F. Targeting FXR in cholestasis: hype or hope. *Expert Opin Ther Targets.* 2014;18(12):1449–1459. DOI: 10.1517/14728222.2014.956087.
- Mudaliar S., Henry R. R., Sanyal A. J., Morrow L., Marschall H.-U., Kipnes M., Adorini L., Sciacca C. I., Clopton P., Castelloe E., Dillon P., Pruzanski M., Shapiro D. Efficacy and Safety of the Farnesoid X Receptor Agonist Obeticholic Acid in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2013;145(3):574–582.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.042.
- Úbeda M., Lario M., Muñoz L., Borrero M. J., Rodríguez-Serrano M., Sánchez-Díaz A. M., Del Campo R., Lledó L., Pastor Ó., García-Bermejo L., Díaz D., Álvarez-Mon M., Albillos A. Obeticholic acid reduces bacterial translocation and inhibits intestinal inflammation in cirrhotic rats. *Journal of Hepatology.* 2016;64(5):1049–1057. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.12.010.
- Bogolyubova A. V., Maiorov A. Yu., Mishina E. E., Schwartz A. M., Belousov P. V. Farnesoid receptor (FXR) as a potential thera-

- peutic target in non-alcoholic fatty liver disease and associated diseases. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(6):449–453. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM9374.
10. Antyufeeva A. A., Lushchik M. V. Creation of experimental models of pathological conditions. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik*. 2015;2(1):110–111. (In Russ.)
  11. Yanko R. V., Chaka E. G., Zinchenko A. S., Safonov S. L., Levashov M. I. Features of modeling fatty hepatosis in rats of different ages based on a high-calorie diet. *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):387–397. (In Russ.) DOI: 10.14341/omet12789.
  12. Al-Seeni M. N., El Rabey H. A., Zamzami M. A., Alnefayee A. M. The hepatoprotective activity of olive oil and Nigella sativa oil against CCl<sub>4</sub> induced hepatotoxicity in male rats. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16:438. DOI: 10.1186/s12906-016-1422-4.
  13. Mamedov M. N., Karimov A. K. Secondary hyperlipidemia: features of manifestation in various somatic diseases. *Profilakticheskaya medicina*. 2021;24(3):105–110. (In Russ.) DOI: 10.17116/profmed202124031105.
  14. Sandler Yu. G., Vinnitskaya E. V. Lipid-lowering therapy in patients with chronic liver disease: what a gastroenterologist needs to know. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(28):36–45. (In Russ.) DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-28-36-45.
  15. Xenoulis P. G., Steiner J. M. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *The Veterinary Journal*. 2010;183:12–21. DOI: 10.1016/j.tvjl.2008.10.011.
  16. Menshikov V. V. Requirements for analytical tools for laboratory support of out-of-hospital medical care. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2001;9:5–6. (In Russ.)
  17. Julve J., Martín-Campos J. M., Escolà-Gil J. C., Blanco-Vaca F. Chylomicrons: Advances in biology, pathology, laboratory testing, and therapeutics. *Clin Chim Acta*. 2016;455:134–148. DOI: 10.1016/j.cca.2016.02.004.
  18. Wallach J. B. Interpretation of Diagnostic Tests. 3rd ed. Boston: Little, Brown and Co.; 2010. 1143 p.
  19. Voitenko N. G., Makarova M. N., Zueva A. A. Variability of blood biochemical parameters and establishment of reference intervals in preclinical studies. Message 1: rats. *Laboratory Animals for Science*. 2020;1:47–53. (In Russ.) DOI: 10.29296/2618723X-2020-01-06.
  20. Brewer H. B. Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins, associated with an increased risk of cardiovascular disease. *The American Journal of Cardiology*. 1999;83:3–12. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)00308-2.
  21. Hirano T. Hypertriglyceridemia: concept and clinical significance. *Nihon Rinsho*. 2013;71(9):1519–1527.
  22. Aliev A. A. Lipid metabolism and productivity of ruminants. M.: Kolos; 1980. 381 p. (In Russ.)
  23. Drapkina O. M., Gatsolaeva D. S., Ivashkin V. T. Non-alcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome. *Rossijskie medicinskie vesti*. 2010;2:72–78. (In Russ.)
  24. Ershova A. A., Al Rashi D. O., Ivanova A. A., Aksenova Yu. O., Meshkov A. N. Secondary hyperlipidemias: etiology and pathogenesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(5):74–81. (In Russ.)
  25. Beisiegel U. Lipoprotein metabolism. *Eur Hert J*. 1998;19(Suppl A): A20–A23.
  26. Ganda O. Dyslipoproteinemias. *Endocrinology*. Moscow: Praktika; 1999. P. 447–461. (In Russ.)
  27. Shihabudeen M. S., Roy D., James J., Thirumurugan K. Chenodeoxycholic acid, an endogenous FXR ligand alters adipokines and reverses insulin resistance. *Mol. Cell Endocrinol*. 2015;414:19–28. DOI: 10.1016/j.mce.2015.07.012.
  28. Kalugniy I. I., Markova D. S., Yashin A. V., Prusakov A. V., Ponomarev V. S., Andreeva N. L. Diagnosis of hepatopathy in Holstein cattle with metabolic disorders. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2021;723(2):022029. DOI: 10.1088/1755-1315/723/2/022029.
  29. Stepanov I. S., Kalugniy I. I., Markova D. S., Prusakov A. V., Ponomarev 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*. 2021;723(2):022030. DOI: 10.1088/1755-1315/723/2/022030.
  30. Baryshev V. A., Popova O. S., Ponomarev 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: 10.51227/ojaf.2022.11.