



Желчные кислоты и их значение для деятельности центральной нервной системы

Ю.О. Шульпекова^{1,*}, П.Е. Ткаченко¹, Е.Н. Широкова¹, И.В. Дамулин²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

(Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель обзора: охарактеризовать значение желчных кислот как стероидных регуляторов деятельности нервной системы; показать участие нервной системы в обмене холестерина и продукции желчных кислот.

Основные положения. В различных органах и тканях установлено существование мембранных и ядерных рецепторов желчных кислот, активация которых имеет значение в регуляции различных метаболических процессов. В ЦНС обнаружены переносчики желчных кислот. В головном мозге животных в физиологических условиях обнаружено порядка 20 видов желчных кислот, высокая концентрация которых свидетельствует об их местном образовании; спектр желчных кислот в ЦНС существенно отличается от такового в плазме крови. На основании данных клинических и экспериментальных работ можно заключить, что в ЦНС желчные кислоты влияют на состояние митохондриальной мембраны, выполняют антиоксидантную функцию, а также, вероятно, выступают в роли стероидных медиаторов, косвенно регулируя процессы памяти, внимания, двигательные функции, аппетит.

Заключение. Желчные кислоты выступают в роли плеiotропных сигнальных молекул, влияющих на различные ткани. Существование различных рецепторов и ферментов синтеза желчных кислот в ЦНС указывает на их большое значение для функционирования головного мозга и подчеркивает перспективность изучения их обмена.

Ключевые слова: желчные кислоты, фарнезоидный рецептор X, митохондрии

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шульпекова Ю.О., Ткаченко П.Е., Широкова Е.Н., Дамулин И.В. Желчные кислоты и их значение для деятельности центральной нервной системы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(5):7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-7-15>

Bile Acids and Their Value for Central Nervous System

Yuliya O. Shulpekova^{1,*}, Petr E. Tkachenko¹, Elena N. Shirokova¹, Igor V. Damulin²

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Aim. A review to highlight the bile acids importance as steroid mediators of nervous system activity and show the nervous system involvement in cholesterol metabolism and bile acids production.

Key points. Presence of bile acid membrane and nuclear receptors and their activation role in mediating manifold metabolic processes have been established in various organs and tissues. Bile acid transporters are discovered in CNS. The animal brain under physiological conditions was found to contain about 20 bile acid types of likely innate origin suggested by their high contents; the bile acids spectrum in CNS differs significantly from blood plasma. Clinical and experimental works are conclusive about the CNS bile acids influence on mitochondrial membrane, their antioxidative role and, probably, steroid-mediator involvement in indirect regulation of memory, attention, motor functions and appetite.

Conclusion. Bile acids act as pleiotropic signalling molecules affecting various tissues. The presence in CNS of various bile acid synthesis-related receptors and enzymes indicates their value in brain functioning and warrants research into their metabolism.

Keywords: bile acids, farnesoid X receptor, mitochondria**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.**For citation:** Shulpekova Yu.O., Tkachenko P.E., Shirokova E.N., Damulin I.V. Bile Acids and Their Value for Central Nervous System. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(5):7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-7-15>

Длительное время желчные кислоты (ЖК) рассматривали хотя и как, бесспорно, уникальные молекулы, однако действующие исключительно на уровне пищеварительного тракта и не оказывающие заметного влияния на другие органы. Представления об их функциях сводились главным образом только к эмульгированию жиров, регуляции кишечной секреции и антибактериальной защите. В последние годы, по мере расширения наших представлений о тесном «диалоге» желудочно-кишечного тракта и других систем, понимание роли ЖК перешло на качественно новую ступень.

Основу молекулы ЖК составляет стерольное кольцо, что придает им большое сходство со стероидными гормонами. Наличие карбоксильной группы обеспечивает возможность конъюгации с тауриновой кислотой и глицином; участок, несущий гидроксильную группу может модифицироваться бактериальными гидроксилазами. Благодаря наличию гидрофобных и гидрофильных участков молекулы ЖК проявляют амфипатические свойства, то есть могут взаимодействовать с водной и липидной средой [1].

Образование ЖК из холестерина. Первичные ЖК главным образом вырабатываются в гепатоцитах из холестерина с участием субъединиц цитохрома P450 (CYP). Описаны главный, или «классический», каскад, в котором образуются холевая и хенодезоксихолевая кислоты и на первом этапе происходит окисление с участием CYP7A1; а также «альтернативный» (или «кислотный») каскад, в котором образуется хенодезоксихолевая кислота, а на первом этапе происходит окисление с участием CYP27A1. Название первого каскада «классический» объясняется его высокой специфичностью для печени и существованием уникального механизма отрицательной обратной связи, регулирующего образование ЖК по этому пути. Синтез ЖК по альтернативному пути происходит и в других органах, в том числе в почках и головном мозге [2].

Энтерогепатическая циркуляция. В печени синтезированные первичные ЖК подвергаются конъюгации с таурином и глицином, что повышает гидрофильность атомных групп и придает им отрицательный заряд, что обеспечивает высокую способность к эмульгированию и препятствует встраиванию ЖК в клеточные мембраны [3]. Первичные ЖК и их конъюгаты с глицином и таурином выводятся с желчью в просвет тонкой кишки. По мере продвижения в дистальном направлении ЖК претерпевают превращения под влиянием кишечной микрофлоры — происходят частичное

дегидроксилирование и деконъюгация с отщеплением глицина и таурина. Образуются вторичные ЖК — дезоксихолевая и литохолевая, характеризующиеся выраженной гидрофобностью и цитотоксическим потенциалом. Встраиваясь в мембрану митохондрий, литохолевая кислота нарушает работу комплексов I и III электронной транспортной цепи, что способствует продукции реактивных форм кислорода. Показано, что при высоком накоплении гидрофобных кислот в органах (в опытах с перевязкой желчного протока у крыс) происходят заметные повреждения, в том числе головного мозга [4].

В кишечнике часть первичных ЖК претерпевает окисление и пространственные превращения, образуя аллохолевую и урсодезоксихолевую кислоты. В результате спектр ЖК расширяется примерно до 15 видов. В терминальном отделе подвздошной кишки экспрессирован апикальный переносчик желчных кислот (англ. — apical bile salt transporter, сокр. англ. — ABST). У здорового человека ABST осуществляет абсорбцию 95 % наиболее гидрофильных ЖК в порталный кровоток, откуда они захватываются гепатоцитами и вновь секретируются в желчь. Более гидрофобные вторичные ЖК (~5 % общего пула) образуют преципитаты и выводятся с калом.

Частота циклов энтерогепатической рециркуляции ЖК составляет 4–12 в день; содержание ЖК в плазме достигает пика примерно через 120 мин после приема пищи. Предположительно, такие «пики» играют важную роль в распределении всосавшихся компонентов пищи и расходе энергии [2]. Круг энтерогепатической циркуляции можно рассматривать как своеобразный «диалог» печени и кишечника, в котором состав микробиоты и ЖК оказывают взаимное влияние [5, 6].

Системная циркуляция ЖК и взаимодействие с рецепторами. Не более 10 % ЖК, поступивших в воротную вену, попадает в системный кровоток. Изучение влияния ЖК за пределами печени и кишечника вызывает огромный научно-практический интерес.

В различных тканях имеются ядерные и мембранные рецепторы, с которыми могут взаимодействовать ЖК. При взаимодействии ЖК с ядерным рецептором происходит его активация со сборкой субъединиц и переносом в ядро клетки, где комплекс активирует экспрессию генов-мишеней (по аналогии со стероидными гормонами). Эффект такого взаимодействия реализуется через несколько часов. При взаимодействии с мембранными рецепторами

развивается быстрый ответ. В таблице 1 представлены характеристики основных изученных рецепторов ЖК [7, 8]. Различные ЖК обладают неодинаковым сродством к тканевым рецепторам.

Наиболее хорошо изучен характер взаимодействия ЖК с FXR и TGR5 на уровне печени и кишечника. Влияние ЖК на FXR эпителия терминального отдела тонкой кишки и последующая опосредованная активация FXR гепатоцитов влечет угнетение синтеза ЖК (уникальный механизм отрицательной обратной связи) [7, 9]. Взаимодействие ЖК с TGR5 обуславливает активацию аденилатциклазы, образование циклического аденозилмонофосфата и активацию протеинкиназ. Конечный эффект зависит от типа клеток, на который воздействуют ЖК (табл. 1). Стимуляция энтероэндокринных L-клеток сопровождается выработкой глюкокагон-подобного пептида-1 (англ. — glucagon-like peptide-1, сокр. англ. — GLP-1).

ЖК в нервной системе. В головном мозге крыс в физиологических условиях обнаружено порядка 20 видов ЖК, при этом существенно преобладают первичные желчные кислоты — холевая и хенодезоксихолевая, концентрация которых 10-кратно превышает таковую в крови. Интересно, что содержание хенодезоксихолевой кислоты многократно превышает содержание нейростероида прегненолона [10]. Вторичные и конъюгированные содержатся в значительно меньшем количестве; результаты работ, оценивавших соотношение ЖК между собой, несколько противоречивы [10, 11]. При исследовании головного мозга человека получены сходные результаты [12, 13]. Авторы приведенных исследований приходят к выводу, что столь высокое содержание первичных ЖК в ЦНС свидетельствует об их местном образовании. В клетках ЦНС экспрессированы субъединицы CYP 8B1 и 27A1, необходимые для синтеза хенодезоксихолевой кислоты по альтернативному («кислотному») пути, обнаружен промежуточный метаболит 24S-гидроксистерин, а в спинномозговой жидкости — оксистеролы. Наиболее высокая активность CYP 27A1 отмечается в коре больших полушарий, гиппокампе, мозжечке и хвостом ядра [14].

В клетках ЦНС экспрессируются рецепторы, с которыми способны взаимодействовать ЖК: ядерные рецепторы FXR, VDR, GR, мембранные рецепторы TGR5, M2/3, S1PR2 [15, 16].

В ЦНС функции FXR изучены недостаточно хорошо. В модели на мышях с «нокаутом» гена FXR и «выключением» механизма подавления синтеза ЖК в печени их содержание в крови увеличивается; при этом также зафиксировано значительное нарастание содержания в ЦНС вторичных ЖК и конъюгатов ЖК с таурином. У таких животных отмечены меньшая выраженность тревожных реакций, снижение памяти, повышенная двигательная активность, нарушение координации движений. Зарегистрированы изменения глутаматергической, ГАМК-ергической, серотонинергической

и норадреналинергической трансмиссии в гиппокампе и мозжечке. В гиппокампе отмечалось пониженное содержание фермента, участвующего в образовании ГАМК, тогда как в коре возрастала активность переносчика этого медиатора. Логично предположить, что FXR в нервной системе участвует в регуляции активности нейротрансмиттеров [16].

VDR локализованы в нейронах и глиих тех областей головного мозга, которые участвуют в комплексном планировании, обработке информации и обеспечении мнестической деятельности (в особенности в височной доле, поясной извилине, зрительной коре, таламусе, миндалевидном теле), а также в клетках Пуркинье [17]. Стимуляция VDR поддерживает гомеостаз Ca^{2+} в клетках нервной системы благодаря стимуляции выработки кальций-связывающих белков парвальбумина и калбиндина и угнетения функции кальциевых каналов в гиппокампе [18]. Активация этого рецептора предотвращает эксайтотоксические реакции [19]. При взаимодействии с VDR активный витамин D угнетает выработку астроцитами провоспалительных цитокинов и стимулирует образование противовоспалительных цитокинов интерлейкина-4 и трансформирующего фактора роста [20].

Специфические неврологические проявления гиповитаминоза D в литературе не описаны, однако убедительно показано, что он способствует более тяжелому течению уже имеющихся неврологических заболеваний.

По химическому строению ЖК весьма сходны не только со стероидными гормонами, но и с их производными в ЦНС — нейростероидами. Нейростероиды преимущественно вырабатываются в нейронах и глиальных клетках коры больших полушарий, подкоркового белого вещества и гиппокампа. Интересно, что нейростероиды не обладают аффинностью к классическим ядерным рецепторам стероидных гормонов, а их быстрое действие, проявляющееся уже в течение нескольких минут, объясняется изменением возбудимости нейронов из-за влияния на ионные каналы. В качестве основной мишени нейростероидов рассматривают рецептор ГАМК_A — основной канал тормозящих импульсов в ЦНС; связываясь с субъединицами ГАМК_A, нейростероиды изменяют его конформацию и проницаемость для хлоридов («аллостерическое ингибирование»). Нейростероиды также модулируют функции N-метил-D-аспартатного рецептора (англ. — N-methyl-D-aspartic acid, сокр. англ. — NMDA), рецептора α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (англ. — α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate acid, сокр. англ. — AMPA), а также каинатного, σ -рецептора, глицинового, серотониновых, никотиновых и мускариновых рецепторов. Нейростероиды оказывают выраженное противосудорожное, седативное, антиноцицептивное, антидепрессивное действие, влияют на механизмы обучения и памяти [21]. Эти

Таблица 1. Типы рецепторов, с которыми взаимодействуют ЖК (представлены лишь основные сведения)

Типы	Распределение в тканях (по изученному действию)	ЖК с наибольшим сродством	Эффекты	
Ядерные рецепторы				
Фарнезоидный X рецептор (англ. — farnesoid X-receptor, сокр. англ. — FXR)	Терминальная часть подвздошной кишки	Первичные ЖК	Выработка «посредника» — фактора роста фибробластов-19 и его перенос в печень	
	Гепатоциты		Угнетение синтеза ЖК из холестерина по «классическому» пути	
	Почки, надпочечники, сердце, сосуды		Практически не изучены (регуляция кровотока?)	
	ЦНС		Практически не изучены (обмен ГАМК?)	
Конститутивный андростановый рецептор (англ. — constitutive androstane receptor, сокр. англ. — CAR)	Холангиоциты, гепатоциты	Вторичные ЖК	Индукция ферментов детоксикации (CYP 2B, 2C, 3A), сульфотрансфераз, глутатион-S-трансферазы) и транспортных систем выведения токсинов (OATP2, MDR1)	
Прегнаноовый X-рецептор (англ. — pregnane X receptor, сокр. англ. — PXR)	Холангиоциты, гепатоциты, ЦНС			
Рецептор витамина D (англ. — vitamin D receptor, сокр. англ. — VDR)	Холангиоциты, гепатоциты, ЦНС		?	Влияние на концентрацию Ca ²⁺ в клетке и подверженность эксайтотоксическим реакциям
Глюкокортикоидный рецептор (англ. — glucocorticoid receptor, сокр. англ. — GR)	ЦНС		Конъюгированные ЖК, урсодезокси-холевая кислота	Подавление воспалительной реакции в ЦНС (продукции цитокинов IL-1β и TNF-α) Влияние на состояние гипоталамо-гипофизарной оси
Мембранные рецепторы				
G-белок сопряженный рецептор Такеда 5 (англ. — Takeda G-protein receptor 5, сокр. англ. — TGR5)	Энтероэндокринные L-клетки кишечника Клетки https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/cholangiocyte бурой жировой ткани, скелетные миоциты	Вторичные ЖК? Тауриновые конъюгаты ЖК	Секреция GLP-1 Активация термогенеза (опосредована трансформацией тироксина в трийодтиронин)	
	Холангиоциты. Колоноциты		Секреция хлоридов. Пролиферация, антиапоптотическое действие	
	Гладкомышечные клетки желчного пузыря		Наполнение желчного пузыря	
	Эндотелий синусоидов и др. сосудов		Регуляция выработки молекул адгезии, NO	
	Клетки Купфера, звездчатые клетки печени		Противовоспалительный фенотип?	
	Микроглия, глия, нейроны		Недостаточно изучен. Противовоспалительный фенотип?	
Мускариновые рецепторы 2-го и 3-го типов (M2/3-холинорецепторы)	Толстая кишка, сердце, ЦНС (все отделы)	Вторичные ЖК	Отрицательное хронотропное и дромотропное действие. Проксегорное и пропульсивное действие в толстой кишке?	
Сфингозин-1-фосфатный рецептор 2 (англ. — sphingosine-1-phosphate receptor 2, сокр. англ. — S1PR2)	Печень, ЦНС	Конъюгированные ЖК	Торможение пролиферации желчных протоков. Нейровоспаление? Влияние на степень тревожности и память	

Table 1. Bile acid (BA) receptor types (basic description).

Type	Distribution in tissues (by action studied)	Highest-affinity BAs	Effects
Nuclear receptors			
Farnesoid X receptor, FXR	Terminal ileum	Primary BAs	Production of fibroblast growth factor 19 mediator and its transport to liver
	Hepatocytes		Inhibition of «classical» cholesterol BA synthesis pathway
	Kidneys, adrenal glands, heart, blood vessels		Virtually unstudied (blood flow regulation?)
	CNS		Virtually unstudied (GABA metabolism?)
Constitutive androstane receptor, CAR	Cholangiocytes, hepatocytes	Secondary BAs	Induction of detoxification enzymes (CYP 2B, 2C, 3A), sulfotransferases (glutathione S-transferase) and detoxification transport systems (OATP2, MDR1)
Pregnane X receptor, PXR	Cholangiocytes, hepatocytes, CNS		Impact on cell Ca^{2+} concentration and excitotoxic susceptibility
Vitamin D receptor, VDR	Cholangiocytes, hepatocytes, CNS		Inflammatory response suppression in CNS (production of cytokines IL-1 β and TNF α) Impact on hypothalamic-pituitary axis
Glucocorticoid receptor, GR	CNS	Conjugated BAs, ursodeoxycholic acid	
Membrane receptors			
Takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5	Gut enteroendocrine L-cells	Secondary BAs? Taurine BA conjugates	GLP-1 secretion
	Brown adipose cells https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/cholangiocyte , skeletal myocytes		Thermogenesis activation (mediated by thyroxine to triiodothyronine conversion)
	Cholangiocytes, Colonocytes		Chloride secretion. Proliferation, anti-apoptotic action
	Gallbladder smooth muscle cells		Gallbladder filling
	Sinusoids and other vessels endothelium		Regulation of adhesion molecule production, NO
	Kupffer cells, hepatic stellate cells		Anti-inflammation phenotype?
	Microglia, glia, neurons		Insufficient evidence. Anti-inflammation phenotype?
Muscarinic receptor types 2 and 3 (M2/3 cholinoreceptors)	Colon, heart, CNS (all parts)	Secondary BAs	Negative chronotropic and dromotropic action. Prosecretory and propulsive action in colon?
Sphingosine-1-phosphate receptor 2, S1PR2	Liver, CNS	Conjugated BAs	Bile duct proliferation inhibition. Neuroinflammation? Impact on anxiety and memory

вещества также взаимодействуют с TGR5, экспрессированным на астроцитах и нейронах; в результате активации аденилатциклазы наблюдаются повышение содержания внутриклеточного содержания Ca^{2+} и выработка реактивных форм кислорода [22].

ЖК также способны модулировать функцию рецепторов GAMK_A - и NMDA, выступая в роли их антагонистов. Максимальный антагонизм по отношению к GAMK_A - и NMDA-рецепторам отмечен у хенодезоксихолевой кислоты, несколько меньший — у дезоксихолевой, затем — холевои кислоты. Урсодезоксихолевая кислота воздействует на GAMK_A -рецепторы, при этом уменьшая сонливость посредством «растормаживания» гистаминергической системы [23, 24].

ЖК способны модулировать реакции микроглии и сосудистого эндотелия, влиять на проницаемость гематоэнцефалического барьера. Отчетливым нейропротекторным эффектом обладают глико- и тауропроизводные урсодезоксихолевой кислоты, угнетающие избыточную стимуляцию глутаматных рецепторов и связанные с этим эксайтотоксические реакции в ткани гиппокампа [25]. Эти же гидрофильные конъюгированные ЖК защищают эндотелий гематоэнцефалического барьера от окислительного повреждения [26], в то время как гидрофобные вторичные — напротив, повреждают межэндотелиальные контакты [27]. *In vitro* показано, что при высоком общем содержании ЖК в крови изменяются физические свойства мембран эндотелия, что влечет развитие артериальной гипотензии вплоть до рефрактерности к введению вазопрессоров [28].

Урсодезоксихолевая кислота и ее конъюгат с таурином посредством взаимодействия с TGR5 оказывает противовоспалительное действие на астроциты и микроглию, противодействуя активации NF- κ B и уменьшая продукцию оксида азота и молекул сосудистой адгезии [29]. В моделях нейродегенеративных заболеваний — болезни Хантингтона, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, острой ишемии и геморрагического инсульта тауроурсодезоксихолевая кислота блокирует стресс эндоплазматического ретикулума и предотвращает апоптоз нейронов [30]. Снижение уровня желчных кислот или их промежуточных соединений в головном мозге ассоциировано повышенным риском развития болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [31]. В настоящее время проводится плацебо-контролируемое исследование II фазы, в котором изучается эффективность урсодезоксихолевой кислоты в дозе 30 мг/кг в сутки в лечении паркинсонизма. Теоретической основой применения желчной кислоты в данном исследовании служит ее потенциальное положительное действие на функции митохондрий; с целью оценки состояния обмена АТФ планируется проведение функциональной МРТ головного мозга с изотопом фосфора ^{31}P [32].

Чрезвычайно актуален и недостаточно изучен вопрос о степени проникновения ЖК из кровотока

в головной мозг и наоборот. Проницаемость гематоэнцефалического барьера для ЖК в физиологических условиях оценивалась преимущественно у животных. Установлено, что менее гидрофильные неконъюгированные ЖК — первичные, деоксихолевая и урсодезоксихолевая кислота, а также вторичные — могут проникать путем диффузии, и их содержание в головном мозге в физиологических условиях коррелирует с сывороточной концентрацией [12]. Конъюгированные ЖК, характеризующиеся более крупной молекулой и выраженной полярностью, могут переноситься путем активного транспорта.

В обмене ЖК особую роль может играть эпендима хориоидного сплетения, которая имеет немало общих черт с эпителием кишечника и желчных путей (полярность клеток, наличие десмосом, толл-подобных рецепторов, способность к секреции хлоридов, наличие микроворсинок и пр.). Так же как и энтероциты, эпендима экспрессирует транспортер ABST (преимущественно в гипоталамусе и коре лобных долей) [33–35]. ABST представлен как на апикальной, так и на базолатеральной мембранах эпителия хориоидного сплетения, что свидетельствует о возможности двустороннего переноса. Кроме того, на клетках эндотелия и эпителия сосудистого сплетения обнаружены другие переносчики ЖК — MRP 2–4, BSEP, NTCP и пр., плотность которых составляет порядка 2 % от таковой в печени [3, 35].

При заболеваниях печени и кишечника спектр ЖК в сыворотке может изменяться, а проницаемость гематоэнцефалического барьера — возрастать. Вопрос о влиянии ЖК на клетки головного мозга при заболеваниях печени вызывает большой интерес, поскольку заболевания печени нередко сопровождаются неврологическими и психическими отклонениями, в том числе тревогой, депрессией, манией, когнитивными расстройствами. Нельзя исключить, что количественные и качественные изменения состава ЖК в сыворотке крови оказывают влияние не только на нейротрансмиссию, но и на морфологию головного мозга [17].

В опытах с перевязкой общего желчного протока у животных на фоне снижения общего содержания ЖК в ткани головного мозга отмечалось драматическое нарастание пропорции вторичной литохолевой кислоты ($\approx 87\%$), обладающей токсическим потенциалом, что с точки зрения авторов объясняет происхождение энцефалопатии при холестазе [36]. По мнению ряда исследователей, те клетки, которые лишены систем экскреции ЖК, могут в наибольшей степени страдать от перегрузки ими [36]. В этих условиях наиболее гидрофобные ЖК — хенодезоксихолевая и литохолевая могут проявлять свое токсическое детергентное действие на мембраны; в особенности страдает функция митохондрий [4].

При холестатических заболеваниях печени (первичном билиарном холангите, первичном

склерозирующем холангите и др.) ЖК обнаруживаются в ткани головного мозга, что традиционно объясняют их избыточным содержанием в крови и проникновением через ГЭБ [3].

В модели острой печеночной недостаточности, когда уровень желчных кислот в плазме может многократно возрасти, отмечается повышение содержания ЖК во фронтальной коре (что может свидетельствовать об их локальном синтезе или о повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера). При этом в коре также отмечается повышенная экспрессия захватывающего ЖК переносчика NTCP и ядерного рецептора FXR. Искусственная блокада FXR снижает темпы прогрессирования неврологических нарушений [33].

В модели острой печеночной энцефалопатии активация TGR5 сопровождается снижением секреции нейронами хемокиновых молекул и чувствительности микроглии к провоспалительным стимулам, что рассматривается как механизм подавления нейровоспаления [33].

Важнейшей проблемой гепатологии является изучение развития кожного зуда при холестатических заболеваниях печени. Поскольку четкой связи концентрации ЖК с интенсивностью зуда не установлено, их патогенетическое значение подвергают сомнению. В то же время лечебные меры, направленные на снижение степени холемии, у части пациентов эффективны. Недавно описан Mas-связанный G-белок-сопряженный рецептор X4, связанный рецептор (англ. — Mas-related G-protein coupled receptor member X4, сокр. англ. — MRGPRX4), с которым могут взаимодействовать ЖК и который экспрессируется в дорсальных ганглиях совместно с гистаминовым рецептором 1-го типа; активация MRGPRX4 провоцирует появление зуда [37, 38].

Передача сигналов желчных кислот с периферии в центральную нервную систему. Проходя цикл enteroгепатической циркуляции, ЖК могут оказывать влияние на головной мозг посредством активации периферических рецепторов FXR и TGR5.

Молекула-«посредник» фактор роста фибробластов-15/19, образующийся при взаимодействии ЖК с FXR в кишечнике, переносится через гематоэнцефалический барьер и взаимодействует с рецепторами фактора роста фибробластов 1–4-го типов; сродство этих молекул значительно усиливает кофактор β -klotho [39]. β -klotho избирательно экспрессируется в супрахиазматическом, дугообразном и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса, *area postrema* и ядре одиночного пути [39]; эти регионы характеризуются более высокой экспрессией рецепторов фактора роста фибробластов, в том числе на нейронах, модулирующих пищевое поведение.

Взаимодействие ЖК с TGR5 кишечных L-клеток сопровождается продукцией гормона — глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1) [40]. После

прохождения через печень небольшая часть его проникает в системную циркуляцию и взаимодействует с соответствующими рецепторами в циркуляторных органах — *area postrema* и субфornикальном органе [41, 42]. Постпрандиальное повышение уровня GLP-1 в плазме сохраняется лишь несколько минут и примерно совпадает с повышением уровня самих ЖК [41]. Более физиологически значимым представляется взаимодействие GLP-1 с окончаниями блуждающего нерва, расположенными вблизи L-клеток и в стенках воротной вены. Аfferентная импульсация передается в ядро одиночного пути, а оттуда — в другие области, включая центры, участвующие в регуляции когнитивно-эмоциональных функций, энергетическом гомеостазе и вегетативном контроле — гипоталамус, таламус и миндалину. Наиболее изученными аспектами периферического действия GLP-1 в ЦНС являются снижение аппетита [43]. ЖК не являются единственными стимуляторами выработки GLP-1, поэтому их точный вклад в его продукцию трудно определить. GLP-1 также продуцируется в ядре одиночного пути и в промежуточном ретикулярном ядре заднего мозга.

Взаимодействие вторичных желчных кислот, трансформированных при участии кишечной микрофлоры, с TGR5, экспрессированных на окончаниях периферических нервов, может способствовать развитию нейропатической боли и вносить вклад в патогенез функциональных кишечных расстройств [44].

Обмен ЖК как способ выведения холестерина из ЦНС. Цитохром CYP27A1 в кислотном каскаде окисляет холестерин до 27-гидроксистерина. Это соединение потенциально токсично для мозговой ткани и обладает провоспалительным потенциалом и на следующем этапе превращается в 7 α -гидрокси-3-оксо-4-холестеновую кислоту. Последняя выводится в кровь, связываясь с альбумином, к которому она обладает высоким сродством [45]. 7 α -гидрокси-3-оксо-4-холестеновая кислота из крови захватывается гепатоцитами и превращается в первичные ЖК, преимущественно в хенодезоксикхолевую. Такая последовательность событий рассматривается как важный механизм выведения излишков холестерина и токсичных продуктов его окисления из головного мозга. В условиях печеночной недостаточности (снижения синтеза альбумина и нарушения синтеза ЖК) нельзя исключить токсическое влияние накапливающихся форм холестерина на клетки головного мозга.

Анализируя многочисленные публикации, посвященные обмену ЖК, нельзя не признать, что они выступают в роли плейотропных сигнальных молекул, влияющих на самые различные ткани. Существование различных рецепторов и ферментов синтеза желчных кислот в ЦНС указывает на их важное значение для функционирования головного мозга и подчеркивает перспективность изучения их обмена в норме и при патологии.

Литература / References

- Chiang J.Y.L., Ferrell J.M. Bile Acids as Metabolic Regulators and Nutrient Sensors. *Annu Rev Nutr.* 2019;39:175–200. DOI: 10.1146/annurev-nutr-082018-124344
- Sonne D.P., van Nierop F.S., Kulik W., Soeters M.R., Vilsbøll T., Knop F.K. Postprandial Plasma Concentrations of Individual Bile Acids and FGF-19 in Patients With Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3002–9. DOI: 10.1210/jc.2016-1607
- Mertens K.L., Kalsbeek A., Soeters M.R., Eggink H.M. Bile Acid Signaling Pathways from the Enterohepatic Circulation to the Central Nervous System. *Front Neurosci.* 2017 Nov 7;11:617. DOI: 10.3389/fnins.2017.00617
- Krähenbühl S., Talos C., Fischer S., Reichen J. Toxicity of bile acids on the electron transport chain of isolated rat liver mitochondria. *Hepatology.* 1994 Feb;19(2):471–9. DOI: 10.1002/hep.1840190228
- Tsuei J., Chau T., Mills D., Wan Y.J. Bile acid dysregulation, gut dysbiosis, and gastrointestinal cancer. *Exp Biol Med (Maywood).* 2014 Nov;239(11):1489–504. DOI: 10.1177/1535370214538743
- Jia W., Xie G., Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Feb;15(2):111–28. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.119
- Kiriyama Y., Nochi H. The Biosynthesis, Signaling, and Neurological Functions of Bile Acids. *Biomolecules.* 2019;9(6):232. DOI: 10.3390/biom9060232
- Ma X., Idle J.R., Gonzalez F.J. The pregnane X receptor: from bench to bedside. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4(7):895–908. DOI: 10.1517/17425255.4.7.895
- De Magalhães Filho C.D., Downes M., Evans R.M. Farnesoid X Receptor an Emerging Target to Combat Obesity. *Dig Dis.* 2017;35(3):185–90. DOI: 10.1159/000450909
- Mano N., Goto T., Uchida M., Nishimura K., Ando M., Kobayashi N., et al. Presence of protein-bound unconjugated bile acids in the cytoplasmic fraction of rat brain. *J Lipid Res.* 2004;45(2):295–300. DOI: 10.1194/jlr.M300369-JLR200
- Zheng X., Chen T., Zhao A., Wang X., Xie G., Huang F., et al. The Brain Metabolome of Male Rats across the Lifespan. *Sci Rep.* 2016 Apr 11;6:24125. DOI: 10.1038/srep24125
- Higashi T., Watanabe S., Tomaru K., Yamazaki W., Yoshizawa K., Ogawa S., et al. Unconjugated bile acids in rat brain: Analytical method based on LC/ESI-MS/MS with chemical derivatization and estimation of their origin by comparison to serum levels. *Steroids.* 2017;125:107–13. DOI: 10.1016/j.steroids.2017.07.001
- Pan X., Elliott C.T., McGuinness B., Passmore P., Kehoe P.G., Hölscher C., et al. Metabolomic Profiling of Bile Acids in Clinical and Experimental Samples of Alzheimer's Disease. *Metabolites.* 2017;7(2):28. DOI: 10.3390/metabo7020028
- Meaney S., Heverin M., Panzenboeck U., Ekström L., Axelsson M., Andersson U., et al. Novel route for elimination of brain oxysterols across the blood-brain barrier: conversion into 7 α -hydroxy-3-oxo-4-cholestenic acid. *J Lipid Res.* 2007;48(4):944–51. DOI: 10.1194/jlr.M600529-JLR200
- Schmidt D.R., Schmidt S., Holmstrom S.R., Makishima M., Ruth Yu.T., Cummins C.L., et al. AKR1B7 is induced by the farnesoid X receptor and metabolizes bile acids. *J Biol Chem.* 2011;286(4):2425–32. DOI: 10.1074/jbc.M110.181230
- Huang F., Wang T., Lan Y., Yang L., Pan W., Zhu Y., et al. Deletion of mouse FXR gene disturbs multiple neurotransmitter systems and alters neurobehavior. *Front Behav Neurosci.* 2015;9:70. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00070
- Di Somma C., Scarano E., Barrea L., Zhukouskaya V.V., Savastano S., Mele C., et al. Vitamin D and Neurological Diseases: An Endocrine View. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017;18(11):2482. DOI: 10.3390/ijms18112482
- Eyles D.W., Smith S., Kinobe R., Hewison M., McGrath J.J. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy.* 2005;29(1):21–30. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2004.08.006
- Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2013;23(5):32–45. [Sheptulina A.F., Shirokova Ye.N., Ivashkin V.T. Nuclear receptors in regulation of bile acids transport and metabolism. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2013;5:32–45 (In Russ.).]
- Buell J.S., Dawson-Hughes B. Vitamin D and Neurocognitive Dysfunction: Preventing “D”ecline? Molecular aspects of medicine. 2008;29(6):415–22. DOI: 10.1016/j.mam.2008.05.001
- Reddy D.S. Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. *Prog Brain Res.* 2010;186:113–37. DOI: 10.1016/B978-0-444-53630-3.00008-7
- Keitel V., Görg B., Bidmon H.J., Zemtsova I., Spomer L., Zilles K., et al. The bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) acts as a neurosteroid receptor in brain. *Glia.* 2010;58(15):1794–805. DOI: 10.1002/glia.21049
- Schubring S.R., Fleischer W., Lin J.S., Haas H.L., Sergeeva O.A. The bile steroid chenodeoxycholate is a potent antagonist at NMDA and GABA(A) receptors. *Neurosci Lett.* 2012;506(2):322–6. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.11.036
- Yanovsky Y., Schubring S.R., Yao Q., Zhao Y., Li S., May A., et al. Waking action of ursodeoxycholic acid (UDCA) involves histamine and GABA_A receptor block. *PLoS One.* 2012;7(8):e42512. DOI: 10.1371/journal.pone.0042512
- Silva S.L., Vaz A.R., Diógenes M.J., van Rooijen N., Sebastião A.M., Fernandes A., et al. Neuritic growth impairment and cell death by unconjugated bilirubin is mediated by NO and glutamate, modulated by microglia, and prevented by glycochenodeoxycholic acid and interleukin-10. *Neuropharmacology.* 2012;62(7):2398–408. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.02.002
- Palmela I., Correia L., Silva R.F., Sasaki H., Kim K.S., Brites D., et al. Hydrophilic bile acids protect human blood-brain barrier endothelial cells from disruption by unconjugated bilirubin: an in vitro study. *Front Neurosci.* 2015;9:80. DOI: 10.3389/fnins.2015.00080
- Quinn M., McMillin M., Galindo C., Frampton G., Pae H.Y., DeMorrow S. Bile acids permeabilize the blood brain barrier after bile duct ligation in rats via Rac1-dependent mechanisms. *Dig Liver Dis.* 2014;46(6):527–34. DOI: 10.1016/j.dld.2014.01.159
- Ljubuncic P., Said O., Ehrlich Y., Meddings J.B., Shaffer E.A., Bomzon A. On the in vitro vasoactivity of bile acids. *Br J Pharmacol.* 2000;131(3):387–98. DOI: 10.1038/sj.bjp.0703554
- Sun D., Gu G., Wang J., Chai Y., Fan Y., Yang M., et al. Administration of Tauroursodeoxycholic Acid Attenuates Early Brain Injury via Akt Pathway Activation. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:193. DOI: 10.3389/fncel.2017.00193
- Ackerman H.D., Gerhard G.S. Bile Acids in Neurodegenerative Disorders. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2016;8:263. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00263
- Romero-Ramírez L., Nieto-Sampedro M., Yanguas-Casás N. Tauroursodeoxycholic acid: more than just a neuroprotective bile conjugate. *Neural Regen Res.* 2017;12(1):62–3. DOI: 10.4103/1673-5374.198979
- Payne T., Sassani M., Buckley E., Moll S., Anton A., Appleby M., et al. Ursodeoxycholic acid as a novel disease-modifying treatment for Parkinson's disease: protocol for a two-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial, The ‘UP’ study. *BMJ Open.* 2020;10(8):e038911. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-038911
- McMillin M., Frampton G., Tobin R., Dusio G., Smith J., Shin H., et al. TGR5 signaling reduces neuroinflammation during hepatic encephalopathy. *J Neurochem.* 2015;135(3):565–76. DOI: 10.1111/jnc.13243
- Nizamutdinov D., DeMorrow S., McMillin M., Kain J., Mukherjee S., Zeitouni S., et al. Hepatic alterations are

- accompanied by changes to bile acid transporter-expressing neurons in the hypothalamus after traumatic brain injury. *Sci Rep.* 2017;7:40112. DOI: 10.1038/srep40112
35. *Klaassen C.D., Aleksunes L.M.* Xenobiotic, bile acid, and cholesterol transporters: function and regulation. *Pharmacol Rev.* 2010;62(1):1–96. DOI: 10.1124/pr.109.002014
 36. *Tripodi V., Contin M., Fernández M.A., Lemberg A.* Bile acids content in brain of common duct ligated rats. *Ann Hepatol.* 2012;11(6):930–4.
 37. *Kremer A.E., Namer B., Bolier R., Fischer M.J., Oude Elferink R.P., Beuers U.* Pathogenesis and Management of Pruritus in PBC and PSC. *Dig Dis.* 2015;33 Suppl 2:164–75. DOI: 10.1159/000440829
 38. *Yu H., Zhao T., Liu S., Wu Q., Johnson O., Wu Z., et al.* MRGPRX4 is a bile acid receptor for human cholestatic itch. *Elife.* 2019;8:e48431. DOI: 10.7554/eLife.48431
 39. *Yang C., Jin C., Li X., Wang F., McKeen W.L., Luo Y.* Differential specificity of endocrine FGF19 and FGF21 to FGFR1 and FGFR4 in complex with KLB. *PLoS One.* 2012;7(3):e33870. DOI: 10.1371/journal.pone.0033870
 40. *Kuhre R.E., Wewer Albrechtsen N.J., Larsen O., Jepsen S.L., Balk-Møller E., Andersen D.B., et al.* Bile acids are important direct and indirect regulators of the secretion of appetite- and metabolism-regulating hormones from the gut and pancreas. *Mol Metab.* 2018;11:84–95. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.03.007
 41. *Thomas C., Gioiello A., Noriega L., Strehle A., Oury J., Rizzo G., et al.* TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2009;10(3):167–77. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.08.001
 42. *Holst J.J.* Incretin hormones and the satiation signal. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(9):1161–8. DOI: 10.1038/ijo.2012.208
 43. *Chepurny O.G., Holz G.G.* Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014;121:23–65. DOI: 10.1016/B978-0-12-800101-1.00002-8
 44. *Lin B., Wang Y., Zhang P., Yuan Y., Zhang Y., Chen G.* Gut microbiota regulates neuropathic pain: potential mechanisms and therapeutic strategy. *J Headache Pain.* 2020 Aug 17;21(1):103. DOI: 10.1186/s10194-020-01170-x. PMID: 32807072. PMCID: PMC7433133
 45. *Meaney S., Heverin M., Panzenboeck U., Ekström L., Axelsson M., Andersson U., et al.* Novel route for elimination of brain oxysterols across the blood-brain barrier: conversion into 7 α -hydroxy-3-oxo-4-cholestenoic acid. *J Lipid Res.* 2007;48(4):944–51.

Сведения об авторах

Шульпекова Юлия Олеговна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Ткаченко Петр Евгеньевич — кандидат медицинских наук, врач отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: tkachenko_p_e@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0605-323X>

Широкова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: shirokova_e_n@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

Дамулин Игорь Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: damulin_igor@mail.ru; 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3, к. 10. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4826-5537>

Information about the authors

Yuliya O. Shulpekova* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: 0000-0002-5563-6634

Petr E. Tkachenko — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Hepatology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: tkachenko_p_e@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: 0000-0002-0605-323X

Elena N. Shirokova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: shirokova_e_n@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: 0000-0002-6819-0889

Igor V. Damulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Leading Researcher, Sector of Exogenous Organic Disorders and Epilepsy, Department of Clinical and Pathogenetic Research in Psychiatry, Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology. Contact information: damulin_igor@mail.ru; 107076, Moscow, Poteshnaya str., 3, r. 10. ORCID: 0000-0003-4826-5537

Поступила: 28.02.2021 Принята: 31.03.2021 Опубликовано: 15.11.2021

Submitted: 28.02.2021 Accepted: 31.03.2021 Published: 15.11.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author