

Некоторые видовые особенности анатомии гепатобилиарной системы и состава желчи у лабораторных животных

К.Т. Султанова*, М.В. Мирошников, К.Л. Крышень

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская обл., Россия

* E-mail: sultanova.kt@doclinika.ru

Резюме. Желчные кислоты являются важными сигнальными молекулами, принимающими участие в регуляции метаболизма липидов, глюкозы, поддержании метаболического и энергетического гомеостаза. В качестве модельных организмов в фармакодинамических исследованиях используют мышей, крыс, морских свинок и кроликов. Это связано с доступностью данных животных, экономической выгодой и анатомическими особенностями гепатобилиарной системы. Заметные различия в составе желчных кислот между лабораторными животными и людьми могут играть важную роль и способны снижать трансляционную ценность данных, полученных с использованием той или иной тест-системы. Выбор определенного вида животного для фармакодинамических исследований потенциальных терапевтических агентов должен быть обусловлен несколькими факторами, к числу которых можно отнести анатомо-физиологическое сходство гепатобилиарной системы и биохимические особенности желчи. Именно эти факторы являются основополагающими при изучении новых фармакологических агентов и интерпретации полученных данных.

Цель обзора — сравнение некоторых видовых анатомо-физиологических особенностей гепатобилиарной системы, а также освещение основных аспектов продукции желчи и метаболизма желчных кислот у наиболее часто используемых лабораторных животных (мыши, крысы, морские свинки и кролики) как между собой, так и с таковыми у человека. Мыши и крысы являются достаточно распространенными тест-системами, однако наличие мурихоловых кислот ограничивает их трансляционную ценность. Кроме того, небольшой размер тела мышей может вызвать трудности в оперативных манипуляциях, связанных с процедурой отбора желчи. Использование крыс в отличие от мышей таких трудностей не вызывает, однако у них отсутствует желчный пузырь, что обуславливает анатомическое различие с гепатобилиарной системой человека. Кролик обладает оптимальным размером тела и анатомическим сходством билиарной системы с таковой у человека, однако количественное преобладание биливердина и дезоксихолоевой кислоты — фактор, обуславливающий отличия от человека. У морской свинки также оптимальный размер тела и анатомическое сходство с гепатобилиарной системой человека, высокая скорость холереза и в целом схожий состав желчных кислот, для нее разработано достаточное количество экспериментальных модельных патологий. Описанные качества лабораторных животных, сопоставимость или отличия от таковых у человека указывают на необходимость обоснованного выбора релевантной тест-системы с учетом особенностей каждой из них.

Ключевые слова: желчь, лабораторные животные, модель *in vivo*, мыши, крысы, морские свинки, кролики

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Султанова К.Т., Мирошников М.В., Крышень К.Л. Некоторые видовые особенности анатомии гепатобилиарной системы и состава желчи у лабораторных животных. Лабораторные животные для научных исследований. 2023; 3. 93–99. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-03-08>.

Some specific features of the anatomy of the hepatobiliary system and the composition of bile in laboratory animals

K.T. Sultanova*, M.V. Miroshnikov, K.L. Kryshen

Research and manufacturing company "Home of Pharmacy", Leningrad oblast, Russia

* E-mail: sultanova.kt@doclinika.ru

Abstract. Bile acids are important signaling molecules involved in the regulation of lipid and glucose metabolism, maintenance of metabolic and energy homeostasis. Mice, rats, guinea pigs and rabbits are used as model organisms in pharmacodynamic studies. This is due to the availability of these animals, economic benefits and anatomical features of the hepatobiliary system. Notable differences in bile acid composition between laboratory animals and humans can play an important role and can reduce the translational value of data obtained using a particular test system. The choice of a particular animal species for pharmacodynamic studies of potential therapeutic agents should be based on several factors, which may include anatomical-physiological similarity of the hepatobiliary system and biochemical features of bile. It is these factors that are fundamental in the study of new pharmacologic agents and interpretation of the data obtained.

The aim of the review is to compare some species-specific anatomical-physiological features of the hepatobiliary system, as well as to highlight the main aspects of bile production and bile acid metabolism in the most commonly used laboratory animals (mice, rats, guinea pigs and rabbits) both among themselves and with those in humans. Mice and rats are fairly common test systems, but the presence of muricholic acids limits their translatability. In addition, the small body size of mice can cause difficulties in the operative manipulations associated with the bile sampling procedure. The use of rats in contrast to mice does not cause such difficulties, but they lack a gallbladder, which accounts for the anatomical difference with the human hepatobiliary system. The rabbit has an optimal body size and anatomical similarity of the biliary system to that of humans, but the quantitative predominance of biliverdin and deoxycholic acid is a factor in the differences from humans. The guinea pig also has an optimal body size and anatomical similarity to the human hepatobiliary system, a high rate of choleresis and a generally similar bile acid composition, and a sufficient number of experimental model pathologies have been developed for it. The described qualities of laboratory animals, comparability or differences from those in humans indicate the need for a reasonable choice of a relevant test system taking into account the peculiarities of each of them.

Keywords: bile, laboratory animals, in vivo model, mice, rats, guinea pigs, rabbits

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

For citation: Sultanova K.T., Miroshnikov M.V., Kryshen K.L. Some specific features of the anatomy of the hepatobiliary system and the composition of bile in laboratory animals. *Laboratory Animals for Science*. 2023; 3. 93–99. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-03-08>.

Введение

Желчные кислоты — это органические кислоты, входящие в состав желчи, которые выполняют несколько функций в организме, включая стимулирование оттока, выведение желчи и содействие всасыванию жиров и жирорастворимых витаминов в кишечнике [1, 2]. Желчные кислоты образуются из холестерина, и, следовательно, синтез желчных кислот является основным путем расщепления и выведения холестерина из организма. Желчь поступает из печени через желчные протоки в тонкий кишечник. У человека в среднем вырабатывается 600 мл желчи в сутки [3]. Поддержание гомеостаза желчных кислот также необходимо для достижения их физиологических функций и предотвращения токсического действия. Желчные кислоты являются важными

ми сигнальными молекулами, принимающими участие в регуляции метаболизма липидов в печени, глюкозы, поддержании метаболического и энергетического гомеостаза [4].

Существует необходимость сравнительного изучения метаболизма и состава желчи лабораторных животных и человека в выявлении наиболее важных показателей функции гепатобилиарной системы. Данные показатели могут быть использованы для диагностики заболеваний, связанных с нарушениями функции гепатобилиарной системы, позволят получить информацию о динамике заболевания и облегчить контроль эффективности лечения. Наиболее часто в качестве модельных организмов в фармакодинамических исследованиях используются мыши, крысы, морские свинки и кролики. Это связано с доступностью данных животных, экономической выгодой, про-

стотой содержания и схожестью физиологических и биохимических показателей с таковыми у человека [5].

Цель обзора — сравнение некоторых видовых анатомо-физиологических особенностей гепатобилиарной системы, а также освещение основных аспектов продукции желчи и метаболизма желчных кислот у наиболее часто используемых лабораторных животных (мыши, крысы, морские свинки и кролики) как между собой, так и с таковыми у человека.

Видовые особенности гепатобилиарной системы лабораторных животных

Мыши являются одной из наиболее популярных тест-систем в доклинических исследованиях [6, 7]. Топография гепатобилиарной системы мыши схожа с таковой у человека, однако наблюдаются и различия. Печень состоит из пяти долей — левой и правой медиальных, левой и правой боковых и хвостатой доли. Желчный пузырь расположен между левой и правой медиальной долей, а внепеченочные желчные пути проходят по каудальной поверхности печени и открываются в двенадцатиперстную кишку [8]. Проток поджелудочной железы ответвляется от точки, намного дистальнее двенадцатиперстной кишки, поэтому для мышей характерно наличие длинного гепатопанкреатического протока. У мышей скорость холереза составляет в среднем 100 мл/кг в сут [9].

Желчные кислоты синтезируются из холестерина в периферических гепатоцитах, и это представляет собой основной путь катаболизма холестерина у мышей так же, как и у человека. Так, у человека около 0,5 г холестерина в день превращается в желчные кислоты (примерно 7 мг в день на 1 кг массы тела), и это составляет почти половину холестерина, выводимого из организма в день. У мышей количество холестерина, преобразованного в желчные кислоты (около 1,25 мг холестерина в день; примерно 50 мг в день на кг массы тела), количественно больше в расчете на массу тела, что отражает более высокую скорость биосинтеза холестерина. При этом у обоих видов катаболизм холестерина в желчные кислоты составляет одинаковую общую долю (около 45%) ежедневной элиминации холестерина [10].

Состав желчных кислот у мышей существенно отличается от такового у людей, у которых основными желчными кислотами являются холевая, хенодезоксихолевая, дезоксихолевая и литохолевая кислоты, а также их конъюгаты с глицином и таурином. Однако у мышей основные желчные кислоты — это холевая и производное хенодезоксихолевой кислоты мурихолевая, а также их конъюгаты с таурином. Конъюгаты желчных кислот с глицином практически отсутствуют [8].

CYP2C70 мышей метаболизирует хенодезоксихолевую кислоту до гидрофильных мурихолевых кислот. У людей кишечная микробиота способствует превращению первичных желчных кислот (холевой и хенодезоксихолевой) в дезоксихолевую и литохолевую кислоты соответственно. Хенодезоксихолевая кислота — цитотоксическая желчная кислота в отличие от мурихолевой, которая является цитопротекторной. К тому же доля вторичных желчных кислот в желчи у мышей заметно ниже (менее 3%) по сравнению с таковой у людей (примерно 20–30%). Заметное различие в составе желчных кислот между мышами и людьми затрудняет экстраполяцию результатов экспериментов [9].

Необходимо отметить, что у человека в отличие от грызунов конъюгация с таурином и глицином регулируется с помощью диеты [11]. Гомеостаз желчных кислот у мышей строго контролируется, чтобы предотвратить токсичность желчных кислот, не влияя на их физиологические функции. Желчные кислоты метаболизируются посредством амидирования [глицин (G) или таурин (T)], гидроксилирования (с помощью CYP450) или конъюгации [5, 12].

Известно, что сульфатирование является основным путем метаболизма желчных кислот у человека и второстепенным путем у многих других видов, а гидроксилирование в положении 6- α , 6- β и 7- β посредством различных изоформ CYP450 является основным путем детоксикации желчных кислот у грызунов, что приводит к образованию гидрофильных желчных кислот: мурихолевой и урсодезоксихолевой соответственно. Кроме того, G-амидирование преобладает у людей, тогда как T-амидирование — у мышей. Также у рассматриваемых животных активность гидроксилирования желчных кислот выше по сравнению с таковой у человека, а активность глюкуронирования второстепенна и сопоставима у человека и мыши [5, 12].

В отличие от человека около половины пула желчных кислот у мышей состоит из 6-гидроксилированных мурихолевых кислот, однако их наличие у мышей обуславливает различия метаболического фенотипа по сравнению с людьми. Известно, что мурихолевые кислоты участвуют в обмене холестерина. Так, при отсутствии рассматриваемых кислот снижаются синтез и выведение холестерина из организма [8].

У **крыс** печень представлена пятью долями, как у мышей [8, 13]. Внепеченочные желчные пути проходят по каудальной части печени и открываются в двенадцатиперстную кишку, тогда как желчный пузырь полностью отсутствует, без рудиментов. У крыс пузырный проток не отходит от уровня точки бифуркации воротной вены, а дистальная часть желчных путей входит в доли печени. За исключением отсутствующего домена желчного пузыря, ана-

томия гепатобилиарной системы крыс сходна с таковой у мышей — желчные пути проходят вдоль портальной вены, артериальная система образована печеночной артерией, а проток поджелудочной железы ответвляется далеко от стенки двенадцатиперстной кишки, поэтому у крыс, как и у мышей, печеночно-поджелудочные протоки длинные. У таких животных как крысы, у которых отсутствует желчный пузырь, желчь выделяется непрерывно в разбавленной форме и в больших объемах. В отличие от особей с желчным пузырем, желчь крыс не концентрируется и не накапливается в периоды голодания. У крыс скорость холереза составляет в среднем 90 мл/кг в сут [9].

Холевая и хенодезоксихолевая кислоты являются основными желчными кислотами, синтезируемыми непосредственно в печени крысы. В желудочно-кишечном тракте и под влиянием кишечной микрофлоры желчные кислоты, выделяемые печенью, подвергаются молекулярным преобразованиям. В результате чего дезоксихолевая кислота превращается из холевой, а литохолевая кислота — из хенодезоксихолевой, как и у человека. У крыс, как и у мышей, вторичные желчные кислоты превращаются в первичные с помощью 7 α -гидроксилазы. В желчи крысы также были найдены урсодезоксихолевая и различные мурихоловые кислоты. Желчные кислоты у крыс конъюгируют преимущественно с таурином. Конъюгаты желчных кислот с глицином, как и у мышей, практически отсутствуют. У крыс активность гидроксилирования желчных кислот выше по сравнению с таковой у человека [5, 12, 14–16].

Стоит отметить, что перевязка желчных протоков опосредует увеличение синтеза желчных кислот в 2 раза у грызунов (мышей и крыс), в то время как у человека холестаза ассоциирован с подавлением синтеза желчных кислот [17].

В целом метаболизм желчных кислот у мышей и крыс сопоставим между собой и в значительной степени отличается от такового у человека.

Морская свинка наряду с мышами и крысами широко используется в качестве модели *in vivo* в доклинических исследованиях, в частности, при изучении гепатобилиарной системы и влияния на нее новых тестируемых фармакологических агентов [18]. У рассматриваемого вида выделяют 6 долей печени — правая латеральная, правая медиальная, левая латеральная, левая медиальная, хвостатая и квадратная доли. Желчный пузырь прикреплен к правой медиальной доле связкой, присутствует связка, соединяющая желчный пузырь с четырехугольной долей [19]. Кроме того, для морских свинок характерно явное сужение шейной зоны желчного пузыря. Эта особенность и острый угол, образованный кистозным протоком с желчным пузырем, являются морфологиче-

ским субстратом застоя желчи и опосредуют склонность к образованию желчных камней, делая морских свинок релевантной моделью для исследования литолитиков. Общий печеночный проток отсутствует у морских свинок. Для общего желчного протока характерно уникальное ампулярное расширение, из которого небольшой проток впадает в первый сегмент двенадцатиперстной кишки. Открытие общего желчного протока в просвет двенадцатиперстной кишки находится в верхней части двенадцатиперстного сосочка, который располагается дистальнее привратника. У морских свинок скорость холереза составляет в среднем 230 мл/кг в сут [13].

Основными кислотами в желчи морской свинки являются хенодезоксихолевая, урсодезоксихолевая и 7-кетолитохолевая. Холевая (3 α ,7 α ,12 α -тригидроксихолановая) кислота содержится в желчи взрослых, но не у неполовозрелых морских свинок. В то время как хенодезоксихолевая (3 α ,7 α -дигидроксихолановая) и 7-кетолитохолевая (3 α -гидрокси-7-кетохолановая) кислоты содержатся в желчи как у неполовозрелых, так и у зрелых морских свинок [20].

Печень **кролика** состоит из пяти долей — хвостатой, правой боковой, левой боковой, правой центральной и левой центральной. Печень фиксируется на месте в брюшной полости связками, соединенными с диафрагмой и дорсальной стенкой живота. У кролика отсутствует общий печеночный проток. Желчный пузырь представляет собой полый орган грушевидной формы, прилежащий к печени в углублении каудальной поверхности. Желчь выделяется в тонкую кишку через желчные протоки. У кроликов есть желчный пузырь, и общий желчный проток входит в двенадцатиперстную кишку отдельно от протока поджелудочной железы, тем самым его относительно легко канюлировать. Желчь вырабатывается непрерывно и хранится в желчном пузыре до ее выхода в тонкую кишку [21, 22]. Количество желчи, вырабатываемой этим животным в сутки, составляет около 120 мл/кг [13].

Состав желчных кислот у кроликов значительно различается по сравнению с другими млекопитающими. Например, более 80% желчных кислот кролика состоит из дезоксихолевой. В отличие от большинства других млекопитающих, где билирубин является единственным конечным продуктом распада белков, содержащих гем, выделяемый с желчью, у кроликов с желчью выделяется как биливердин (70%), так и билирубин (30%), что, вероятно, связано и с низкой активностью биливердинредуктазы. У кролика конъюгация, по-видимому, почти полностью специфична для глицина. Конъюгированные желчные кислоты секретируются в систему желчных каналов, транспортируются по желчным протокам и хранятся в желчном пузыре [23, 24]. Амиди-

Таблица 1.Сравнительная характеристика тест-систем *in vivo* в исследованиях дисфункции билиарного тракта

Вид животного	Преимущества	Недостатки
Мышь	<ul style="list-style-type: none"> • Анатомическое сходство билиарной системы с таковой у человека. • Большое количество доклинических моделей 	<ul style="list-style-type: none"> • Состав желчных кислот отличается от такового у людей. • Размер животного
Крыса	<ul style="list-style-type: none"> • Оптимальный размер тела. • Большое количество доклинических моделей. • Холевая и хенодезоксихолевая кислоты являются основными желчными кислотами, синтезируемыми непосредственно в печени крысы 	<ul style="list-style-type: none"> • Состав желчных кислот отличается от такового у людей. • Отсутствие желчного пузыря
Морская свинка	<ul style="list-style-type: none"> • Оптимальный размер тела. • Большое количество доклинических моделей. • Основной кислотой в желчи морской свинки является хенодезоксихолевая кислота. • Высокая скорость холереза. • Анатомическое сходство билиарной системы с таковой у человека 	<ul style="list-style-type: none"> • Состав желчных кислот отличается от такового у людей
Кролик	<ul style="list-style-type: none"> • Оптимальный размер тела. • Анатомическое сходство билиарной системы с таковой у человека. • Большое количество доклинических моделей 	<ul style="list-style-type: none"> • Состав желчных кислот отличается от такового у людей. • Биливердин в желчи

рование у кроликов происходит в основном с глицином, как и у человека [5, 12].

Концентрация желчных кислот в сыворотке крови до и после приема пищи — маркер функции гепатобилиарной системы у лабораторных животных. Однако цекотрофия кроликов делает практически невозможным их голодание, необходимое для препрандиальной пробы, поэтому измерение желчных кислот в доклинических исследованиях проводится редко [25].

В таблице 1 представлена обобщенная информация по анатомо-физиологическим особенностям рассмотренных животных в качестве тест-систем.

Мыши и крысы являются достаточно распространенными тест-системами, однако существенное различие в составе желчных кислот (наличие мурихоловых кислот) ограничивает их трансляционность. Хотя холевая и хенодезоксихолевая кислоты являются основными желчными кислотами у крыс, все же общий состав желчи в большей степени схож с таковым у мышей. Небольшой размер тела мышей может вызвать трудности при хирургических манипуляциях, связанных с процедурой отбора желчи. Использование крыс в отличие от мышей таких трудностей не вызывает, однако у них отсутствует желчный пузырь, что указывает на анатомическое различие с гепатобилиарным трактом человека. Кролик обладает оптимальным размером тела и анатомическим сходством билиарной системы с человеческой, но присутствие биливердина и значительного количества дезоксихолевой кислоты в желчи указывает на различия в составах желчных кислот в сравнении с человеком.

Заметные различия в составе и метаболизме желчных кислот между лабораторными животными и людьми ограничивают трансляционность. Кроме того, видовые различия в метаболизме желчных кислот опосредуют таковые в гепатотоксичности желчных кислот. Например, у кроликов и морских свинок, хенодезоксихолевая и литохолевая кислоты вызывают поражение печени в связи с отсутствием способности к сульфатированию желчных кислот. При этом мыши и крысы более устойчивы к токсическому воздействию желчных кислот.

Морская свинка обладает оптимальным размером тела, что удобно для проведения манипуляций, анатомическим сходством с гепатобилиарной системой человека, высокой скоростью холереза и в целом схожим составом желчных кислот, также для нее разработано достаточное количество экспериментальных модельных патологий, что делает ее релевантной тест-системой для изучения гепатобилиарных патологий и соответствующих терапевтических агентов.

Заключение

Использование лабораторных животных продолжает играть решающую роль в изучении патологий гепатобилиарного тракта, метаболизма желчных кислот, разработке лекарственных агентов. Стоит отметить, что выбор определенного вида животного должен быть обусловлен многими факторами, к числу которых можно отнести анатомо-физиологическое сходство тест-системы и человека, также необходимо учитывать особенности метаболизма и состава желчи.

Мыши, крысы, морские свинки и кролики — распространенные лабораторные животные, используемые для изучения веществ, способных влиять на продукцию желчи. Так, основные анатомо-морфологические аспекты строения гепатобилиарной системы рассматриваемых животных соответствуют таковым у человека. Однако присутствуют и различия, например, у крыс отсутствует желчный пузырь. Кроме того, есть различия в метаболизме и составе желчных кислот — выработка у грызунов мурихоловых кислот снижает их трансляционную ценность.

У мышей, крыс и морских свинок желчные кислоты являются чувствительным индикатором функции и целостности печени. Однако у кроликов, хотя и происходит изменение уровня желчных кислот при патологии гепатобилиарной системы, все же цекотрофия значительно ограничивает возможность проведения препрандиальной пробы.

Анатомические особенности гепатобилиарной системы морской свинки, высокая скорость холереза и в целом схожий состав желчных кислот делают ее релевантной тест-системой для фармакодинамических исследований.

Стоит отметить, что выявленные особенности лабораторных животных не исключают использование тех или иных животных, а указывают на необходимость обоснованного выбора релевантной тест-системы с учетом специфики каждой из них.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Boyer J.L. Bile formation and secretion // *Comprehensive physiology*. 2013. Vol. 3. N. 3. P. 1035. DOI: 10.1002/cphy.c120027.
2. Hundt M., Basit H., John S. *Physiology, bile secretion*, 2017.
3. Zollner G., Trauner M. Mechanisms of cholestasis // *Clinics in liver disease*. 2008. Vol. 12. N. 1. P. 1–26. DOI: 10.1016/j.cld.2007.11.010.
4. Esteller A. Physiology of bile secretion // *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008. Vol. 14. N. 37. P. 5641. DOI: 10.3748/wjg.14.5641.
5. Thakare R., Alamoudi J.A., Gautam N. et al. Species differences in bile acids I. Plasma and urine bile acid composition // *Journal of applied toxicology*. 2018. Vol. 38. N. 10. P. 1323–1335. DOI: 10.1002/jat.3644.
6. Kruepunga N., Hakvoort T.B., Hiksipoors J.P. et al. Anatomy of rodent and human livers: What are the differences? // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*. 2019. Vol. 1865. N. 5. P. 869–878. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.05.019.
7. Мирошников М.В., Макарова М.Н. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 4: мыши // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2021. № 3. С. 64–70. [Miroshnikov M.V., Makarova M.N. Variabel'nost' biohimicheskikh pokazatelej krovi i ustanovlenie referensnyh intervalov v doklinicheskikh issledovaniyah. Soobshchenie 4: myshi // *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnyh issledovaniy*. 2021. N. 3. P. 64–70. (In Russ.)]. DOI: 10.29296/2618723X-2021-03-08.
8. Honda A., Miyazaki T., Iwamoto J. et al. Regulation of bile acid metabolism in mouse models with hydrophobic bile acid composition // *Journal of lipid research*. 2020. Vol. 61. N. 1. P. 54–69. DOI: 10.1194/jlr.RA119000395.
9. Higashiyama H., Uemura M., Igarashi H. et al. Anatomy and development of the extrahepatic biliary system in mouse and rat: a perspective on the evolutionary loss of the gallbladder // *Journal of anatomy*. 2018. Vol. 232. N. 1. P. 134–145. DOI: 10.1111/joa.12707.
10. Li J., Dawson P.A. Animal models to study bile acid metabolism // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*. 2019. Vol. 1865. N. 5. P. 895–911. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.05.011.
11. Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т. Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018. Т. 28. № 2. С. 4–10. [Evsyutina YU.V., Ivashkin V.T. Metabolizm zhelchnyh kislot, zabolevaniya pecheni i mikrobiom // *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2018. Vol. 28. N. 2. P. 4–10. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-4-10.
12. Thakare R., Alamoudi J.A., Gautam N. et al. Species differences in bile acids II. Bile acid metabolism // *Journal of applied toxicology*. 2018. Vol. 38. N. 10. P. 1336–1352. DOI: 10.1002/jat.3645.
13. Kwon Y. *Handbook of essential pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug metabolism for industrial scientists*. Springer Science & Business Media, 2001.
14. Wahlström A., Al-Dury S., Stahlman M. et al. CYP3A11 is not essential for the formation of murine bile acids // *Biochemistry and biophysics reports*. 2017. N. 10. P. 70–75. DOI: 10.1016/j.bbrep.2017.02.011.
15. Rudling M. Understanding mouse bile acid formation: Is it time to unwind why mice and rats make unique bile acids? // *Journal of Lipid Research*. 2016. Vol. 57. N. 12. P. 2097–2098. DOI: 10.1194/jlr.C072876.
16. Alnouti Y., Csanaky I.L., Klaassen C.D. Quantitative-profiling of bile acids and their conjugates in mouse liver, bile, plasma, and urine using LC-MS/MS // *Journal of Chromatography B*. 2008. Vol. 873. N. 2. P. 209–217. DOI: 10.1016/j.jchromb.2008.08.018.
17. Straniero S., Laskar A., Savva C. et al. Of mice and men: murine bile acids explain species differences in the regulation of bile acid and cholesterol metabolism [S] // *Journal of lipid research*. 2020. Vol. 61. N. 4. P. 480–491. DOI: 10.1194/jlr.RA119000307.
18. Мирошников М.В., Султанова К.Т., Макарова М.Н. и др. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 7: морские свинки // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2022. № 3. С. 4–15. [Miroshnikov M.V., Sultanova K.T., Makarova M.N. i dr. Variabel'nost' biohimicheskikh pokazatelej krovi i ustanovlenie referensnyh intervalov v doklinicheskikh issledovaniyah. Soobshchenie 7: morskije svinki // *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnyh issledovaniy*. 2022. N. 3. P. 4–15. (In Russ.)]. DOI: 10.57034/2618723X-2022-03-01.
19. Rajathi S., Ramesh G., Kannan T.A. et al. Morphology of the gall bladder and extrahepatic ducts in the postnatal ages of guinea pig // *Int. J. Curr. Microbiol. App.*

- Sci. 2020. Vol. 9. N. 6. P. 1110–1116. DOI: 10.20546/ijcmas.2020.906.137.
20. Tint G.S., Xu G.R., Batta A.K. et al. Ursodeoxycholic acid, chenodeoxycholic acid, and 7-ketolithocholic acid are primary bile acids of the guinea pig // *Journal of Lipid Research*. 1990. Vol. 31. N. 7. P. 1301–1306.
21. Paramo M., Garcia-Barquin P., Santa Maria E. et al. Evaluation of the rabbit liver by direct portography and contrast-enhanced computed tomography: anatomical variations of the portal system and hepatic volume quantification // *European radiology experimental*. 2017. Vol. 1. N. 1. P. 1–7. DOI: 10.1186/s41747-017-0011-8.
22. Stan F.G. Comparative Study of the Liver Anatomy in the Rat, Rabbit, Guinea Pig and Chinchilla // *Bulletin of the University of Agricultural Sciences & Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine*. 2018. Vol. 75. N. 1. DOI: 10.15835/buasvmcn-vm:002717.
23. Hagey L.R., Schteingart C.D., Rossi S.S. et al. An N-acetyl glycytaurine conjugate of deoxycholic acid in the biliary bile acids of the rabbit // *Journal of lipid research*. 1998. Vol. 39. N. 11. P. 2119–2124. DOI: 10.1016/S0022-2275(20)32466-4.
24. Subbiah M.T.R., Marai L., Dinh D.M. et al. Sterol and bile acid metabolism during development. 1. Studies on the gallbladder and intestinal bile acids of newborn and fetal rabbit // *Steroids*. 1977. Vol. 29. N. 1. P. 83–92. DOI: 10.1016/0039-128x(77)90111-8.
25. Melillo A. Rabbit clinical pathology // *Journal of exotic pet medicine*. 2007. Vol. 16. N. 3. P. 135–145. DOI: 10.1053/j.jepm.2007.06.002.

Информация об авторах

К.Т. Султанова, кандидат медицинских наук, руководитель отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии, sultanova.kt@doclinika.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9846-8335>

М.В. Мирошников, кандидат медицинских наук, руководитель отдела лабораторной диагностики, <https://orcid.org/0000-0002-9828-3242>

К.Л. Крышень, кандидат биологических наук, руководитель отдела специфической токсикологии и микробиологии, <https://orcid.org/0000-0003-1451-7716>

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245.

Information about the authors

K.T. Sultanova, PhD, Head of the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, sultanova.kt@doclinika.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9846-8335>

M.V. Miroshnikov, PhD, Head of Laboratory Diagnostics Department, <https://orcid.org/0000-0002-9828-3242>

K.L. Kryshen, PhD, Head of the Department of Specific Toxicology and Microbiology, <https://orcid.org/0000-0003-1451-7716>

Research and manufacturing company “Home of Pharmacy”, 188663, Russia, Leningrad oblast, Vsevolozhskiy district, Kuzmolovskiy t.s., Zavodskaya st. 3–245.

Вклад авторов в написание статьи

К.Т. Султанова — анализ научной и методической литературы, написание и редактирование текста рукописи, обобщение результатов исследования.

М.В. Мирошников — анализ научной и методической литературы, научное редактирование текста рукописи.

К.Л. Крышень — идея разработки темы и обоснование актуальности работы, критический пересмотр содержания.

Authors contribution

K.T. Sultanova — analysis of scientific and methodological literature, writing and editing the text of the manuscript, summarizing the results of the study.

M.V. Miroshnikov — analysis of scientific literature and guidelines, scientific editing of the text of the manuscript.

K.L. Kryshen — elaboration of the study idea and justification of its relevance, editing of the text.

Сведения о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления рукописи в редакцию: 15.05.2023

Дата рецензии статьи: 05.06.2023

Дата принятия статьи к публикации: 27.07.2023

Received: 15.05.2023

Reviewed: 05.06.2023

Accepted for publication: 27.07.2023