

# Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом

Ю.В. Евсютина<sup>1,2</sup>, В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

## Metabolism of bile acids, liver diseases and microbiome

Yu.V. Yevsyutina<sup>1,2</sup>, V.T. Ivashkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

**Цель обзора.** Представить современные данные о взаимосвязи метаболизма желчных кислот (ЖК), микробиома и заболеваний печени.

**Основные положения.** ЖК — важные сигнальные молекулы, регулирующие метаболизм липидов и глюкозы. Энтерогапатическая циркуляция ЖК занимает центральное место в абсорбции нутриентов и их метаболической регуляции. Результаты исследований свидетельствуют о взаимосвязи ЖК, кишечного микробиома и заболеваний печени. В частности, хорошо изучена роль нарушения метаболизма ЖК в развитии неалкогольной жировой болезни печени. Практический интерес представляют секвестранты ЖК, которые продолжают изучать как регуляторы метаболизма ЖК и глюкозы.

**Заключение.** ЖК выполняют разнообразные функции в организме. Результаты многочисленных работ демонстрируют тесную связь между метаболизмом ЖК, патологией печени и кишечным микробиомом.

**Ключевые слова:** микробиом, желчные кислоты, неалкогольная жировая болезнь печени, секвестранты желчных кислот, инфекция *Clostridium difficile*.

**Aim of review.** To present the modern data on interrelation of bile acid (BA) metabolism, microbiome and liver diseases.

**Summary.** Bile acids are important signaling molecules that regulate lipid and glucose metabolism. Enterohepatic circulation of BA plays the central role in nutrient absorption and metabolic regulation. Data of investigations demonstrate interrelation of BA, intestinal microbiome and liver diseases. In particular, the role of BA metabolism disorders in development of non-alcoholic fatty liver disease is extensively studied. Sequestrants of BA are under study as putative BA and glucose metabolism regulators then draws interest from practical point of view.

**Conclusion.** Bile acids carry out multiple physiological functions. The link between BA metabolism, liver disease and intestinal microbiome is demonstrated by numerous investigations.

**Key words:** microbiome, bile acids, non-alcoholic fatty liver disease, bile acid sequestrants, *Clostridium difficile* infection.

**Евсютина Юлия Викторовна** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИО инновационной терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ПМ». Контактная информация: uselina@mail.ru, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10 стр. 3.

**Yevsyutina Yuliya V.** — MD, research associate of Scientific and research department of innovative therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), research associate of the National Research Center for Preventive Medicine. Contact information: uselina@mail.ru; 101990, Moscow, Petroverigskiy lane, bld. 10.

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), директор НИО инновационной терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

**Ivashkin Vladimir T.** — MD, PhD, professor, academician of the Russian Academy of Sciences, head of the chair of internal diseases propedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), the director of Scientific and research department of innovative therapy, Sechenov university

Поступила: 30.09.2017 / Received: 30.09.2017

**Для цитирования:** Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т. Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(2):4-10  
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-4-10

**For citation:** Yevsyutina Yu.V., Ivashkin V.T. Metabolism of bile acids, liver diseases and microbiome. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(2): 4-10  
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-4-10

## Вступление

*Желчные кислоты* (ЖК) выполняют разнообразные функции в организме человека. Так, являясь лигандами ядерного *фарнезоидного X-рецептора* (FXR) и конъюгированного с G-белком рецептора TGR5, ЖК регулируют собственный синтез, конъюгацию и детоксификацию, а также гомеостаз липидов и глюкозы. Помимо этого, ЖК играют важную роль в поддержании кишечного барьера, оказывают бактериостатическое действие и способствуют нормальному функционированию кишечного микробиома, выступают в качестве индукторов генов, кодирующих антимикробные пептиды и лектины (белки и гликопротеины, обладающие способностью высокоспецифично связывать остатки углеводов на поверхности клеток, в частности, вызывая их агрегацию через FXR).

### Метаболизм желчных кислот

ЖК синтезируются из холестерина в гепатоцитах печени. В организме человека в печени образуются две первичные ЖК — холевая и хенодезоксихолевая, в то время как у грызунов синтезируются холевая, хенодезоксихолевая и мурихолевая кислоты, причем последняя является 6-гидроксилированным производным хенодезоксихолевой кислоты [1]. Первичные ЖК конъюгируются либо с таурином, либо с глицином в области C-24 карбоксильной группы и затем через каналикулярную мембрану гепатоцитов попадают в желчные протоки и далее в желчный пузырь. Необходимо отметить, что у человека, в отличие от грызунов, отношение конъюгации с таурином и глицином регулируется диетой. Так, преобладание в рационе углеводов сопровождается увеличением количества глициновых конъюгатов, белковая пища, наоборот, способствует увеличению количества тауриновых соединений [2]. Желчный пузырь служит резервуаром конъюгированных ЖК, а также фосфатидилхолина и холестерина. При этом ЖК совместно с холестерином формируют смешанные мицеллы [2, 3].

В ответ на поступление жиров из пищи энтероэндокринные I клетки в *двенадцатиперстной кишке* (ДПК) секретируют гормон холецистокинин, высвобождение и последующее связывание которого с рецепторами желчного пузыря вызывают сокращение его гладкомышечных клеток и расслабление сфинктера Одди, что сопровожда-

ется опорожнением желчного пузыря в просвет ДПК [4, 5]. В свою очередь конъюгированные ЖК активируют панкреатическую липазу и формируют смешанные мицеллы с моноглицеридами, холестерином, частично с ионизированными ЖК и жирорастворимыми витаминами (А, D, Е и К).

После того как ЖК поступили в ДПК и выполнили свою эмульсифицирующую функцию, примерно 95% их реабсорбируется в дистальной части подвздошной кишки. Реабсорбция ЖК осуществляется посредством апикального натрийзависимого желчного транспортера (*apical sodium dependent bile acid transporter* — ASBT), расположенного в щеточной каемке микроворсинок. В транспорте ЖК через цитозоль энтероцитов до базолатеральной мембраны важную роль играет подвздошный протеин, связывающий ЖК (*ileal bile acid-binding protein* — IBABP), также известный как протеин, связывающий ЖК 6-го подкласса (*fatty acid-binding protein 6* — FABP6). После достижения базолатеральной мембраны ЖК переносятся в кровоток с помощью гетеродимерного транспортера OSTα/OSTβ (*organic solute transporter alpha-beta* — органические растворимые транспортеры) [6, 7].

Небольшой процент ЖК не подвергается обратному всасыванию и проходит процесс деконъюгации под действием кишечной микробиоты. В модификации первичных ЖК во вторичные принимают участие анаэробные бактерии. В толстой кишке из холевой кислоты образуются дезоксихолевая и урсодезоксихолевая кислоты, из хенодезоксихолевой кислоты — литохолевая. Перечисленные гидрофобные ЖК частично пассивно абсорбируются в толстой кишке, остальная часть экскретируется с калом.

Обратно в печень поступает комплекс, состоящий из свободных и конъюгированных ЖК, вторичных, окси- и b-гидроксилированных ЖК. Транспорт в гепатоциты осуществляется с помощью органического транспортера анионов (*organic anion transporter* — OAT), к примеру OAT1B2 и ко-транспортера натрия таурохолата (*Na<sup>+</sup>-taurocholate cotransporting polypeptide/solute carrier family 10 member 1* — NTCP/SLC10A1) [4, 8]. Общий процесс метаболизма ЖК называется энтерогепатической циркуляцией и происходит 6–10 раз в сутки (рис. 1). Энтерогепатической циркуляции подвергается 2–4 г ЖК, из них примерно 0,2–0,6 г экскретируются с калом ежедневно и столько же синтезируется *de novo* в печени из холестерина.

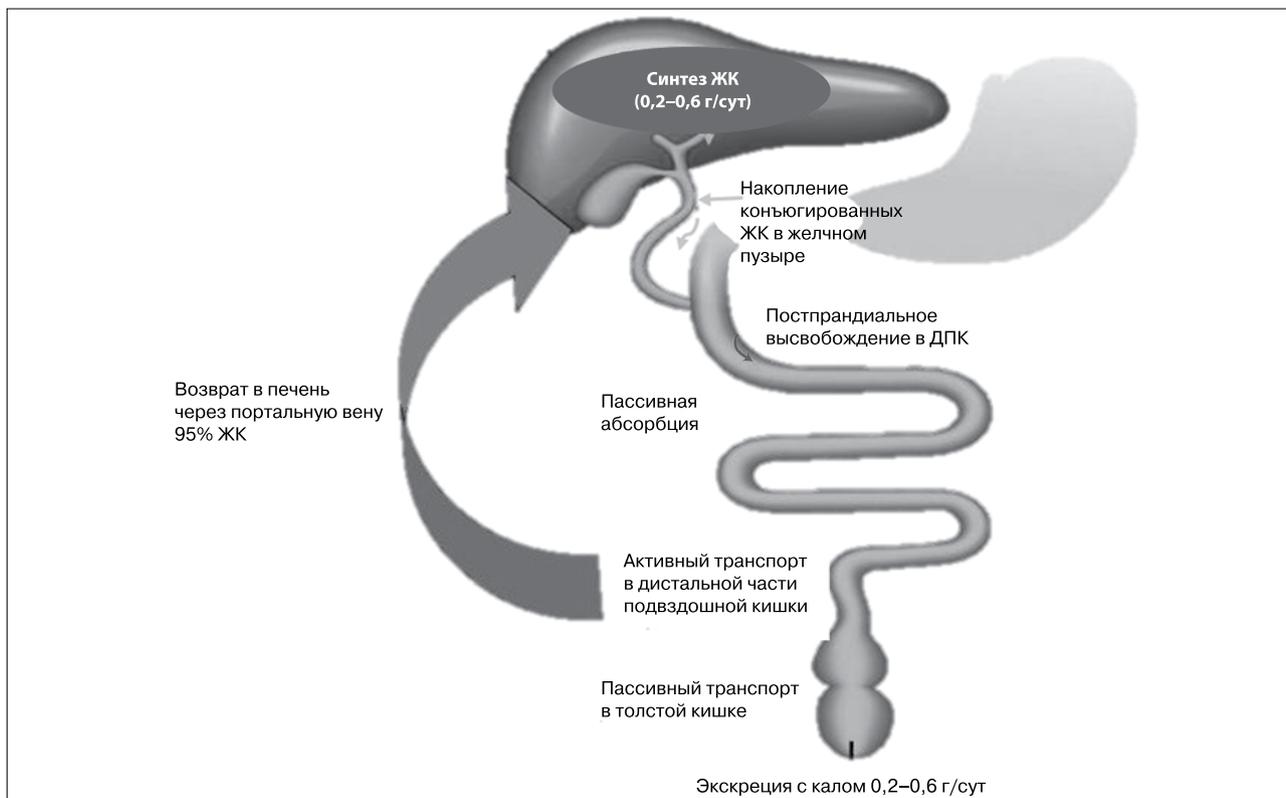


Рис. 1. Энтерогапатическая циркуляция желчных кислот

Fig. 1. Bile acid enterohepatic circulation

### Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом

Хорошо известно, что кишечный микробиом играет важную роль в развитии осложнений цирроза печени, к примеру печеночной энцефалопатии [9, 10]. Как было описано ранее, под действием кишечных бактерий происходит  $7\alpha$ -дегидроксилирование первичных ЖК. В исследовании, проведенном G. Kakiyama и соавт. [11], была продемонстрирована взаимосвязь функций печени, концентрации ЖК в кале и состава кишечного микробиома. В исследовании были включены пациенты с циррозом печени в ранней и прогрессирующей стадии и здоровые добровольцы. С помощью 16S рибосомного генетического анализа было показано, что по мере прогрессирования цирроза происходит нарушение микробиома, сопровождающееся низким уровнем ЖК, поступающих в кишечник. При этом происходит значительное уменьшение количества грамположительных штаммов, таких как *Blautia*, *Rumminococcaceae* и *Lachnospiraceae*, которые участвуют в образовании вторичных ЖК. Одновременно с этим увеличивается количество потенциально патогенных *Veillonellaceae* и *Enterobacteriaceae*. Обращали на себя внимание положительные корреляции между концентрацией вторичных ЖК и пулом бактерий, относящихся к кластеру XVIa *Clostridium*. Важно отметить,

что назначение рифаксими́на пациентам с циррозом печени сопровождалось уменьшением количества *Veillonellaceae*.

ЖК оказывают на кишечный микробиом как прямое противомикробное действие, так и не прямое — через FXR, индуцируя образование антимикробных пептидов [12]. Необходимо отметить, что дезоксихолевая кислота обладает более выраженной антимикробной активностью, чем холевая, благодаря своей гидрофобности и детергентным свойствам по отношению к бактериальным мембранам [13].

Интересно оценить изменения, происходящие в микробиоме при кормлении крыс ЖК. K.V. Islam и соавт. [14] показали, что на фоне применения холевой кислоты отмечено увеличение процентного соотношения *Firmicutes* с 54 до 93–98%. Помимо этого, происходило увеличение количества *Clostridia* с 39 до 70% и *Blautia* с 8,3 до 55–62%. Важно отметить, что род *Blautia* включает виды *Clostridium* и *Ruminococcus* spp., многие из которых находятся в пределах кластера XIVa *Clostridium* и тесно связаны с человеческими бактериями, участвующими в  $7\alpha$ -дегидроксилировании. Таким образом, использование диеты с холевой кислотой сопровождалось уменьшением количества *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* и значительным увеличением количества *Firmicutes*, в частности бактерий,

участвующих в образовании дезоксихолевой кислоты.

### **Изменение взаимосвязи микробиоты и желчных кислот при неалкогольной жировой болезни печени**

*Неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП) — одно из проявлений метаболического синдрома и следствие нарушения метаболизма липидов и глюкозы [15]. НАЖБП представляет собой гетерогенную группу заболеваний, начиная от простого стеатоза, который постепенно прогрессирует в стеатогепатит и фиброз.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о низкой экспрессии FXR и повышении уровня триглицеридов у больных с НАЖБП [16, 17]. Это стало поводом для изучения эффективности обетихолевой кислоты — полусинтетической ЖК — селективного агониста FXR. Препарат прошел клинические исследования при лечении пациентов с НАЖБП, *сахарным диабетом* (СД) 2-го типа и первичным билиарным холангитом. Так, в анализе, проведенном S. Mudaliar и соавт. [18], продемонстрировано, что применение обетихолевой кислоты ассоциировано с повышением чувствительности периферических тканей к инсулину, регуляцией гомеостаза глюкозы, уменьшением выраженности фиброза и воспаления печени у больных с НАЖБП и СД 2-го типа. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании FLINT также продемонстрирована эффективность обетихолевой кислоты в лечении пациентов с неалкогольным стеатогепатитом с СД или без него [19]. Анализ показал, что 72-недельная терапия обетихолевой кислотой приводила к улучшению гистологической картины заболевания.

Несколько групп исследователей показали на моделях стерильных животных и мышей, которым давали антибиотики, что кишечная микробиота не только регулирует состав и разнообразие ЖК, но и модулирует FXR и FXR-ассоциированные гены, включая печеночный *Cyp7a1* и интестинальный FGF15 (fibroblast growth factor 15) [20–22]. Ассоциация между FXR-ЖК, кишечном микробиомом и метаболическим гомеостазом была установлена K.K Ryan и соавт. [23]. Исследователи продемонстрировали, что положительное влияние бариатрической операции на метаболизм сопряжено с изменениями кишечного микробиома, однако эффект снижается у FXR-дефицитных мышей. Обращает на себя внимание тот факт, что в данной работе и ряде других исследований показана доминирующая роль интестинального микробиома в регуляции синтеза ЖК через FXR-сигнальный путь, который играет важную роль в развитии ожирения и НАЖБП (рис. 2).

Бактериальные метаболиты, такие как *короткоцепочечные жирные кислоты* (КЦЖрК)

и ЖК, участвуют в нормальном функционировании печени и уменьшении печеночного липогенеза и воспаления. Изменение состава микробиоты, ее разнообразия и функции приводит к повышению проницаемости кишечной стенки, синтезу *липополисахаридов* (ЛПС) и других факторов воспаления, уменьшению многообразия ЖК и продукции этанола. Эти метаболиты в сочетании с липидами, поступающими из пищи, могут приводить к развитию стеатоза и прогрессии заболевания в неалкогольный стеатогепатит [24].

В недавно опубликованной работе M. Mouzaki и соавт. [25] продемонстрировано, что у больных с неалкогольным стеатогепатитом отмечается уменьшение пула вторичных ЖК и фекальный уровень *Bacteroidetes* и *Clostridium leptum*. Еще один интересный вывод был сделан в работе M. Levy [26]. Установлено, что конъюгирование ЖК с таурином сопровождается изменением состава микробиома, приводя к активации NLRP6-инфламасомы (многокомпонентный белковый комплекс в цитоплазме, центральным компонентом которого являются белки подсемейства Nod-подобных рецепторов — nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors), секреции антимикробных пептидов и предотвращая развитие колита.

### **Применение секвестрантов желчных кислот**

Препараты, являющиеся секвестрантами ЖК (холесевелам, холестипол, холестирамин), связывают ЖК в кишке, тем самым препятствуя их реабсорбции, и стимулируют синтез этих кислот в печени. Это свойство используют в лечении гиперхолестеринемии. Интересно отметить, что добавление холесевелама к противодиабетическим препаратам улучшает гликемический контроль у больных СД 2-го типа [27]. Гипогликемический эффект терапии можно объяснить снижением активности FXR и повышением уровня кишечного инкретина глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1). GLP-1, секретируемый L-клетками подвздошной и толстой кишки, усиливает секрецию инсулина панкреатическими  $\beta$ -клетками и подавляет продукцию глюкагона  $\alpha$ -клетками [28, 29]. Помимо этого, препараты ЖК и агонисты TGR5 (G-protein-coupled bile acid receptor) также стимулируют продукцию GLP-1 *in vitro* и *in vivo* [30].

Результаты двух исследований продемонстрировали, что секвестранты ЖК повышают их концентрацию в дистальном отделе подвздошной кишки и толстой кишке, где широко представлены L-клетки и TGR5-рецепторы. Это способствует активации TGR5 и секреции GLP-1 [31, 32]. В этих же исследованиях показано, что индукция секреции GLP-1 и гипогликемический эффект секвестрантов ЖК нивелируются у мышей, не имеющих TGR5.

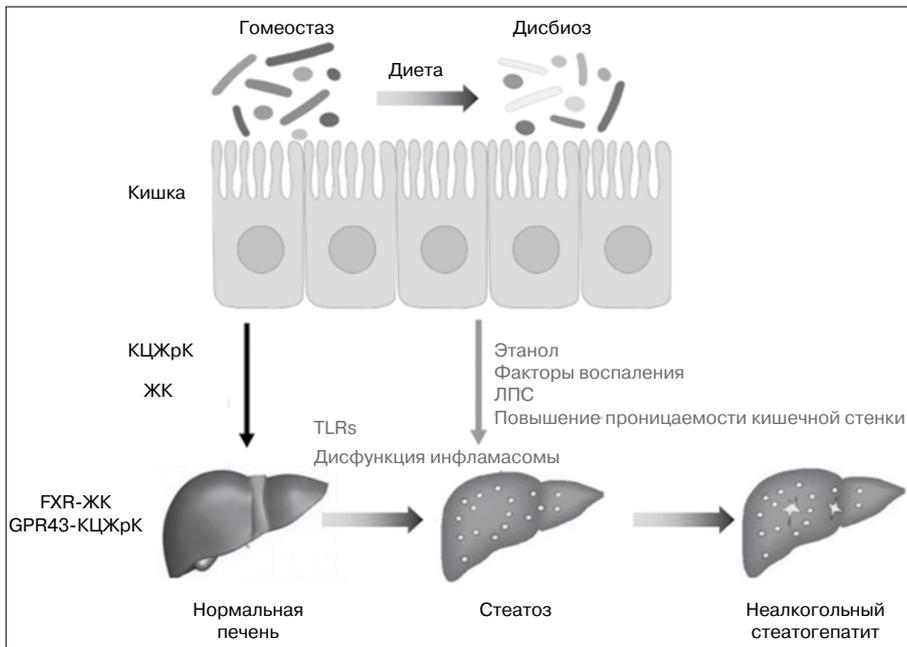


Рис. 2. Участие кишечной микробиоты в развитии НАЖБП (Bashiardes S. и соавт. [24], с изменениями)

Fig. 2. Involvement of intestinal microbiota in NAFLD pathogenesis (modified from Bashiardes S. et al. [24])

Альтернативным механизмом, объясняющим увеличение продукции GLP-1 на фоне терапии секвестрантами ЖК, является препятствие солиubilизации и абсорбции пищевых жиров, что позволяет достичь их более высокой концентрации в дистальном отделе подвздошной кишки и соответственно активировать экспрессию GLP-1 [33].

### Диета, желчные кислоты и микробиом

S. Devkota и соавт. [34] выявили строгую взаимосвязь диеты, состава ЖК и микробиоты. Авторы сравнивали мышей, которые получали пищу, богатую жирами (молочный жир, полиненасыщенные жирные кислоты), и мышей, которые получали сбалансированное питание. Содержание жира в пище было ассоциировано со значительным увеличением количества *Bacteroidetes* и уменьшением количества *Firmicutes* независимо от источника жира. Любопытно, что диета, богатая молочным жиром, приводила к изменению состава ЖК, которое выражалось в повышении уровня таурохолевой кислоты.

Помимо этого, у данной группы мышей отмечено увеличение количества грамотрицательных анаэробных бактерий *Bilophila wadsworthia*. *B. wadsworthia* относится к  $\delta$  *Proteobacteria*, и ее называют «желчелюбивой» бактерией из-за того, что для ее существования требуется наличие желчи в питательной среде. Этот тип бактерии ассоциирован с развитием воспалительных заболеваний кишечника (выявлена корреляция между наличием *B. wadsworthia* и тяжестью колита у мышей с дефицитом интерлейкина-10)

[34]. В более поздних работах показано, что добавление омега-3 жирных кислот приводит к уменьшению количества *B. wadsworthia*, вероятнее всего, в связи с изменением композиции ЖК [35]. Эта гипотеза была подтверждена в исследовании, проведенном R. Caesar и соавт. [36], которые показали, что при включении в рацион мышей рыбного масла как источника жира количество *Bilophila* уменьшается в отличие от такового при потреблении сала.

### Влияние клостридиальной инфекции на метаболизм желчных кислот

Инфекция *Cl. difficile* является причиной развития антибиотикоассоциированной диареи и колита. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что

только в США ежегодно регистрируют 500 тыс. случаев развития инфекции *Cl. difficile*, из которых в 29 тыс. она заканчивается летальным исходом [37]. Важно отметить, что с увеличением продолжительности жизни возрастает частота как колонизации *Cl. difficile*, так и использования антибактериальных препаратов, а это значит, что в последующие годы ожидается рост заболеваемости клостридиальной инфекцией. При лечении пациентов с антибиотикоассоциированной диареей и колитом с успехом используют метронидазол и ванкомицин, однако у 10–40% пациентов отмечается рецидив заболевания. Трансплантация фекальной микробиоты от здоровых доноров может стать методом лечения пациентов с рецидивирующей инфекцией, однако результаты исследований, проведенных с целью оценки его эффективности, противоречивы [38].

Интересно оценить факторы, способствующие развитию резистентности клостридий к проводимой терапии. Так, в одной из недавно опубликованных работ отмечено, что *Cl. scindens* — кишечная бактерия, участвующая в превращении холевой кислоты в дезоксихолевую, строго ассоциирована с подавлением колонизации *Cl. difficile* и развитием колита как у человека, так и у животных [39].

Еще 30 лет назад группа ученых под руководством К.Н. Wilson установили, что добавление таурохолата, холевой и дезоксихолевой кислот на специальную культуральную среду стимулирует прорастание спор *Cl. difficile* [40]. В более

поздних работах J.A. Sorg и соавт. [41] показано, что таурохолат, холат и дезоксихолат, но не хенодезоксихолат активируют споры *Cl. difficile in vitro*, при этом комбинация таурохолат + глицин способствует более активному прорастанию спор [42]. Эти же авторы продемонстрировали, что хенодезоксихолат и мурихолевая кислота являются конкурентными ингибиторами таурохолата и стимулируют прорастание спор клостридий [43].

Результаты всех перечисленных исследований свидетельствуют о том, что ЖК с 12α-гидроксильной группой необходимы для связывания с рецептором, отвечающим за активацию спор *Cl. difficile*. В 2013 г. J.A. Sorg и соавт. открыли этот рецептор связывания с 2α-гидроксильной группой — CspC [44]. Связывание ЖК с CspC приводит к высвобождению Ca<sup>2+</sup>-дипиколиновой кислоты из коркового вещества спор и гидратации споры, что инициирует гидролиз клеточной стенки и рост вегетативных клеток. Таким образом,

блокирование взаимодействия ЖК со спорами *Cl. difficile* может представлять собой привлекательную модель для терапевтического воздействия.

## Заключение

Желчные кислоты являются важными сигнальными молекулами, принимающими участие в регуляции метаболизма липидов в печени, глюкозы, поддержании метаболического и энергетического гомеостаза. Энтерогепатическая циркуляция ЖК занимает центральное место в абсорбции нутриентов и их метаболической регуляции. Результаты исследований свидетельствуют о взаимосвязи ЖК, кишечного микробиома и заболеваний печени. Нарушение метаболизма ЖК ассоциировано с развитием неалкогольной жировой болезни печени, сахарного диабета, печеночной энцефалопатии и холестатических заболеваний.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict interest.** The authors declare no conflict of interest.

## Список литературы/References

1. Chiang Y.L. Bile Acid Metabolism and Signaling. *Compr Physiol* 2013; 3(3):1191-212.
2. Boyer J.L. Bile Formation and Secretion. *Compr Physiol* 2013; 3(3):1035-78.
3. Li T., Apte U. Bile acid metabolism and signaling in cholestasis, inflammation and cancer. *Adv Pharmacol* 2015; 74:263-302.
4. Dawson P.A., Karpen S.J. Intestinal transport and metabolism of bile acids. *J Lipid Res* 2015; 56(6):1085-99.
5. Ridlon J.M., Harris S.C., Bhowmik S. et al. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes* 2016; 7(1):22-39.
6. Li T., Chiang Y.L. Bile acids as metabolic regulators. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31(2):159-65.
7. Dawson P.A., Hubbert M.L., Rao A. Getting the mOST from OST: Role of organic solute transporter, OSTalpha-OSTbeta, in bile acid and steroid metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801:994-1004.
8. Vallim de Aguiar T.Q., Tarling E.J., Edwards P.A. Pleiotropic Roles of Bile Acids in Metabolism. *Cell Metab* 2013; 17(5):657-69.
9. Bajaj J.S., Ridlon J.M., Hylemon P.B. et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302:168-75.
10. Bajaj J.S., Hylemon P.B., Ridlon J.M. et al. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303:675-85.
11. Kakiyama G., Pandak W.M., Gillevet P.M. et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 58(5):949-55.
12. Ridlon J.M., Kang D.J., Hylemon P.B. et al. Bile Acids and the Gut Microbiome. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30(3):332-8.
13. Bajaj J.S., Heuman D.M., Hylemon P.B. et al. The Cirrhosis Dysbiosis Ratio defines Changes in the Gut Microbiome Associated with Cirrhosis and its Complications. *J Hepatol* 2014; 60(5):940-7.
14. Islam K.B., Fukiya S., Hagio M. et al. Bile acid is a host factor that regulates the composition of the cecal microbiota in rats. *Gastroenterology* 2011; 141(5):1773-81.
15. Tilg H., Moschen A.R., Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14:32-42.
16. Zhu Y., Liu H., Zhang M. et al. Fatty liver diseases, bile acids, and FXR. *Acta Pharm Sin B* 2016; 6(5):409-12.
17. Xu J.Y., Li Z.P., Zhang L. et al. Recent insights into farnesoid X receptor in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(37):13493-500.
18. Mudaliar S., Henry R., Sanyal A.J. et al. Efficacy and Safety of the Farnesoid X Receptor Agonist Obeticholic Acid in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2013; 145:574-82.
19. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J. et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385:956-65.
20. Kuribayashi H., Miyata M., Yamakawa H. et al. Enterobacteria-mediated deconjugation of taurocholic acid enhances ileal farnesoid X receptor signaling. *Eur J Pharmacol* 2012; 697(1-3):132-8.
21. Sayin S.I., Wahlstrom A., Felin J. et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab* 2013; 17(2):225-35.
22. Swann J.R., Want E.J., Geier F.M. et al. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(Suppl 1):4523-30.
23. Ryan K.K., Tremaroli V., Clemmensen C. et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature* 2014; 509(7499):183-8.
24. Bashardes S., Shapiro H., Rozin S. et al. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. *Mol Metab* 2016; 5(9):782-94.
25. Mouzaki M., Wang A.Y., Bandsma R. et al. Bile acids

- and dysbiosis in non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2016; 11(5): e0151829.
26. *Levy M., Thaiss C.A., Zeevi D.* et al. Microbiota-modulated metabolites shape the intestinal microenvironment by regulating NLRP6 inflammasome signaling. *Cell* 2015 Dec 3;163(6):1428-43.
  27. *Goldberg R.B., Fonseca V.A., Truitt K.E.* et al. Efficacy and safety of colesevelam in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control receiving insulin-based therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168:1531-40.
  28. *Sonne D.P., Hansen M., Knop F.K.* Bile acid sequestrants in type 2 diabetes: potential effects on GLP1 secretion. *European journal of endocrinology. Eur Federat Endocr Soc* 2014; 171:47-65.
  29. *Holst J.J.* The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007; 87:1409-39.
  30. *Thomas C., Gioiello A., Noriega L.* et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009; 10:167-77.
  31. *Harach T., Pols T.W., Nomura M.* et al. TGR5 potentiates GLP-1 secretion in response to anionic exchange resins. *Sci Report* 2012; 2:430.
  32. *Potthoff M.J., Potts A., He T.* et al. Colesevelam suppresses hepatic glycogenolysis by TGR5-mediated induction of GLP-1 action in DIO mice. *Am J Physiol Gastrointest Liv Physiol* 2013; 304:371-80.
  33. *Hofmann A.F.* Bile acid sequestrants improve glycemic control in type 2 diabetes: a proposed mechanism implicating glucagon-like peptide 1 release. *Hepatology* 2011; 53:1784.
  34. *Devkota S., Wang Y., Musch M.W.* et al. Dietary fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in *Il10*<sup>-/-</sup> mice. *Nature* 2012; 487:104-8.
  35. *Devkota S., Chang E.B.* Interactions between diet, bile acid metabolism, gut microbiota, and inflammatory bowel diseases. *Dig Dis* 2015; 33:351-6.
  36. *Caesar R., Tremaroli V., Kovatcheva-Datchary P.* et al. Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. *Cell Metab* 2015; 22:658-68.
  37. *Lessa F.C., Mu Y., Bamberg W.M.* et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med* 2015; 26; 372(9):825-34.
  38. *van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M.* et al. Duodenal infusion of feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368(22):407-15.
  39. *Buffie C.G., Bucci V., Stein R.R.* et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature* 2015; 517(7533):205-8.
  40. *Wilson K.H., Kennedy M.J., Fekety F.R.* Use of sodium taurocholate to enhance spore recovery on a medium selective for *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 1982; (3):443-6.
  41. *Sorg J.A., Sonenshein A.L.* Inhibiting the initiation of *Clostridium difficile* spore germination using analogs of chenodeoxycholic acid, a bile acid. *J Bacteriol* 2010; 192(19):4983-90.
  42. *Sorg J.A., Sonenshein A.L.* Bile salts and glycine as cogerminants for *Clostridium difficile* spores. *J Bacteriol* 2008; 190(7):2505-12.
  43. *Francis M.B., Allen C.A., Sorg J.A.* Muricholic acids inhibit *Clostridium difficile* spore germination and growth. *PLoS One* 2013; 8(9):e73653.
  44. *Francis M.B., Allen C.A., Shrestha R.* et al. Bile acid recognition by the *Clostridium difficile* germinant receptor, CspC, is important for establishing infection. *PLoS Pathog* 2013; 9(5):e1003356.