



Оценка энтерогепатической циркуляции желчных кислот при неалкогольной жировой болезни печени

Вахрушев Я. М., Лукашевич А. П., Сучкова Е. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Коммунаров, д. 281, Ижевск, 426034, Россия)

Для цитирования: Вахрушев Я. М., Лукашевич А. П., Сучкова Е. В. Оценка энтерогепатической циркуляции желчных кислот при неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;216(8): 73–78. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-73-78

✉ Для переписки:
**Лукашевич
Анна Павловна**
anna.lukashevich.89
@mail.ru

Вахрушев Яков Максимович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела
Лукашевич Анна Павловна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела
Сучкова Елена Владимировна, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела

Резюме

Цель работы. Изучить клинические проявления и особенности изменений спектра желчных кислот (ЖК) в желчи и крови у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы. В исследовании участвовали 54 пациента с НАЖБП на стадии стеатоза печени. Медиана возраста составила 50 лет (45; 55). В верификации НАЖБП использовали жалобы, объективные симптомы и результаты лабораторно-инструментальных исследований печени. Содержание ЖК в желчи и крови определялось на масс-спектрометре AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия).

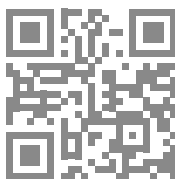
Результаты. У большинства обследованных пациентов (77,8%) с НАЖБП были выявлены субъективные и объективные симптомы поражения гепатобилиарной системы и кишечника. По результатам масс-спектрометрии отмечено уменьшение общего количества первичных свободных ЖК (холевой, хенодезоксихолевой) и увеличение общего содержания конъюгированных ЖК (гликохолевой, гликодезоксихолевой, таурохолевой, таурodeзоксихолевой, урсодезоксихолевой) в порциях «В» и «С» желчи, а также крови по сравнению с контрольной группой. Концентрация конъюгированных с глицином кислот превосходила таковую у тауриновых конъюгатов, при этом соблюдалось правильное соотношение глициновых конъюгатов к тауриновым 3:1 и выше.

Заключение. Изменение спектра ЖК в желчи и крови, во-первых, является показателем, отражающим нарушение энтерогепатической циркуляции, и, во-вторых, демонстрирует все более очевидное значение ЖК в патогенезе НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: MTMWKC



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-216-8-73-78>

Evaluation of enterohepatic circulation of the bile acids in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Ya. M. Vakhrushev, A. P. Lukashevich, E. V. Suchkova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Izhevsk State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation (281, st. Kommunarov, Izhevsk, 426034, Russia)

For citation: Vakhrushev Ya. M., Lukashevich A. P., Suchkova E. V. Evaluation of enterohepatic circulation of the bile acids in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8): 73–78. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-73-78

✉ *Corresponding author:*

Anna P.

Lukashevich

anna.lukashevich.89

@mail.ru

Yakov M. Vakhrushev, Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine with a nursing course; ORCID: 0000–0003–4634–2658

Anna P. Lukashevich, Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine with a nursing course; ORCID: 0000–0001–9424–6316

Elena V. Suchkova, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine with a nursing course; ORCID: 0000–0001–7968–4916

Summary

The aim. To study the clinical manifestations and features of changes in the spectrum of the bile acids in bile and blood in patients with non-alcoholic fatty liver disease.

Materials and methods. 54 patients with non-alcoholic fatty liver disease at the stage of steatosis were examined. The median age was 50 years (45; 55). Complaints, objective symptoms and the results of laboratory and instrumental studies of the liver were used to verify non-alcoholic fatty liver disease. The content of the bile acids in bile and blood was determined using an AmazonX mass spectrometer (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany).

Results. The majority of the examined patients (77,8%) with non-alcoholic fatty liver disease had subjective and objective symptoms of damage to the hepatobiliary system and intestines. According to the results of mass-spectrometry, a decrease in the total amount of primary free bile acids (cholic, chenodeoxycholic) and an increase in the total content of conjugated bile acids (glycocholic, glycodeoxycholic, taurocholic, taurodeoxycholic, ursodeoxycholic) in portions "B" and "C" bile, as well as blood compared with the control group. The concentration of acids conjugated with glycine was higher than that of taurine conjugates, while the correct ratio of glycine conjugates to taurine was observed (3: 1 and higher).

Conclusion. Changes in the spectrum of the bile acids in bile and blood, firstly, is an indicator reflecting the violation of enterohepatic circulation, and, secondly, demonstrates the increasingly obvious importance of the bile acids in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, bile acids

Conflict of interest. The Authors declare no conflict of interest.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой полиэтиологическое заболевание, склонное к прогрессированию [1–4]. В патогенезе поражения печени определенное значение придается нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот (ЖК) [5–10]. В печени синтезируются первичные ЖК – холевая и хенодезоксихолевая, которые конъюгируют с аминокислотами глицином и таурином и поступают в виде конъюгатов в двенадцатиперстную кишку, где участвуют в эмульгировании экзогенных жиров,

всасывании холестерина и жирорастворимых витаминов. В подвздошной кишке всасывается 90–95% ЖК и возвращается в печень через воротную вену, а затем вновь секретируется в желчь [11]. Хотя ЖК являются одним из наиболее чувствительных показателей в оценке функционального состояния печени, однако особенности обмена ЖК при НАЖБП остаются изученными недостаточно.

Целью нашей работы явилось изучение клинических проявлений и особенностей изменений спектра ЖК в желчи и крови у пациентов с НАЖБП.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 54 пациента с НАЖБП на стадии стеатоза печени. Медиана возраста составила 50 лет (45; 55). Женщин было обследовано 39 (72,2%), мужчин – 15 (27,8%).

Критериями включения в исследование были НАЖБП на стадии стеатоза печени, возраст 18–60 лет, наличие информированного добровольного согласия. Диагноз НАЖБП устанавливали на основании результатов ультразвукового исследования печени (увеличение ее размеров, повышение эхогенности, снижение звукопроводности и плотности) с помощью анализатора “SONIX OP” (Канада). Исключение фиброза печени проводилось с помощью теста FibroMax (FM) и эластографии печени на аппарате AIXPLORER (Франция).

Критериями исключения были фиброз и цирроз печени, острые гепатиты, алкогольные, вирусные, лекарственные и аутоиммунные поражения печени, онкологические заболевания, психические заболевания, ВИЧ-инфекция, хронические заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации, беременность и лактация, возраст менее 18 и более 60 лет.

У пациентов оценивали жалобы и объективные симптомы поражения печени. Содержание ЖК в желчи и крови исследовалось на масс-спектрометре AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия). Измерения проводились в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов в диапазоне m/z от 100 до 2000. Напряжение на капилляре 4500 В. В качестве газа-осушителя использовался азот с температурой 300°C и расходом

8 л·мин⁻¹. Желчь растворяли в дистиллированной воде в концентрации 1:1. Затем 1 мкл раствора доводили водой до 1 мл. Данные обрабатывались с помощью программы DataAnalysis 4.0 (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия).

При проведении исследования использовалось руководство ICH по Доброкачественной клинической практике. Обследование больных проводилось на основании подписания ими информированного добровольного согласия больного согласно Приказа № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 г. (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 г. под № 24082).

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения StatSoft Statistica версии 10.0.1011. Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, распределение отличалось от нормального. В связи с наличием распределения, отличного от нормального, для подсчетов были выбраны непараметрические методы. Данные исследования представлены в виде медианы (Median) и межквартильного размаха (25,000th и 75,000th Percentile). Статистическая значимость различий (p) количественных величин между независимыми группами оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни. Различия между группами принимались за статистически значимые при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами (p) < 0,05. Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц в возрасте 18–60 лет.

Результаты исследования

Пациенты, включенные в исследование, жаловались на боль, тяжесть и распирание в правом подреберье – 29 (53,7%), эпигастрии – 25 (46,3%), левом подреберье – 18 (33,3%) пациентов. Горечь во рту, тошнота, изжога, отрыжка беспокоили 20 (37%), 19 (35,2%), 15 (27,8%) и 12 (22,2%) пациентов соответственно. Метеоризм был отмечен у 22 (40,7%), запоры – у 13 (24,1%), поносы – у 11 (20,4%), чередование запоров и поносов – у 6 (11,1%) пациентов. При объективном исследовании был выявлен налет на языке у 42 (77,8%), метеоризм – у 22 (40,7%), болезненность при пальпации живота в правом подреберье – у 31 (57,4%), в эпигастриальной области – у 25 (46,3%), в левом подреберье – у 18 (33,3%), в околопупочной области – у 19 (35,2%), при пальпации толстой кишки – у 17 (31,5%) пациентов. Положительные пузырьные симптомы Ортнера, Лепене, Мерфи, Кера-Гаусмана, Георгиевского-Мюсси встречались у 20 (37%), 18 (33,3%), 18 (33,3%), 10 (18,5%), 6 (11,1%) пациентов соответственно. Таким образом, у пациентов с ранней стадией НАЖБП были отмечены субъективные и объективные симптомы поражения гепатобилиарной системы и кишечника.

По результатам масс-спектрометрии у большинства пациентов с НАЖБП выявлено уменьшение об-

щего количества первичных свободных ЖК и увеличение общего количества конъюгированных ЖК в порции «В» желчи по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Если рассматривать каждую ЖК в отдельности, то отмечено значимое снижение первичных свободных как холевой, так и хенодезоксихолевой кислот, значимое увеличение конъюгированных гликохолевой, гликодезоксихолевой и таурохолевой кислот, незначимое повышение тауродезоксихолевой кислоты у пациентов с НАЖБП по отношению к показателям контрольной группы.

В порции «С» желчи у пациентов с НАЖБП определялось незначимое снижение общего количества первичных свободных ЖК и значимое увеличение общего количества конъюгированных ЖК по сравнению с контрольной группой (табл. 2). То есть изменения спектра ЖК в целом в порции «С» желчи были аналогичны таковым в порции «В» желчи. При изучении количества каждой ЖК в отдельности выявлена тенденция к снижению холевой кислоты и увеличению хенодезоксихолевой кислоты. Содержание каждой конъюгированной ЖК (гликохолевой, гликодезоксихолевой, таурохолевой, тауродезоксихолевой) у пациентов с НАЖБП было значимо выше по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1.

Содержание ЖК в порции В желчи у пациентов с НАЖБП (мг/мл)

Примечание:
Р – значимость различий между группой пациентов и контрольной группой

Table 1.

The content of fatty acids in B portion of bile in patients with NAFLD (mg/ml)

ЖК	Пациенты с НАЖБП		Контрольная группа		P
	Median	25 th –75 th Percentile	Median	25 th –75 th Percentile	
Холевая	0,08	0,005–0,145	0,67	0,6–0,7	0,0001
Хенодезоксихолевая	0,17	0,015–0,195	0,38	0,3–0,4	0,001
Гликохолевая	7,98	6,38–12,65	2,7	1,92–3,7	0,002
Гликодезоксихолевая	18,79	10,15–26,1	3,61	2,88–4,49	0,008
Таурохолевая	2,29	1,22–6,62	1,18	0,6–1,25	0,0004
Таурodeзоксихолевая	7,2	3,56–9,14	1,49	0,99–1,99	0,12
Урсодезоксихолевая	0,09	0,06–0,13	0,07	0,05–0,11	0,4
Дезоксихолевая	0,08	0,03–0,15	0,33	0,26–0,48	0,002

Таблица 2.

Содержание ЖК в порции С желчи у пациентов с НАЖБП (мг/мл)

Примечание:
Р – значимость различий между группой пациентов и контрольной группой

Table 2.

The content of fatty acids in C portion of bile in patients with NAFLD (mg/ml)

ЖК	Пациенты с НАЖБП		Контрольная группа		P
	Median	25 th –75 th Percentile	Median	25 th –75 th Percentile	
Холевая	0,02	0,0–0,05	0,11	0,08–0,4	0,052
Хенодезоксихолевая	0,09	0,06–0,17	0,05	0,03–0,17	0,1
Гликохолевая	1,06	0,93–3,38	0,18	0,12–0,23	0,0002
Гликодезоксихолевая	2,6	1,34–4,98	0,16	0,08–0,2	0,0002
Таурохолевая	0,57	0,26–2,31	0,08	0,02–0,12	0,00009
Таурodeзоксихолевая	0,91	0,42–2,63	0,09	0,05–0,22	0,0008
Урсодезоксихолевая	0,06	0,03–0,11	0,05	0,02–0,09	0,7
Дезоксихолевая	0,02	0,02–0,06	0,06	0,02–0,15	0,19

Таблица 3.

Содержание ЖК в крови у пациентов с НАЖБП (мг/мл)

Примечание:
Р – значимость различий между группой пациентов и контрольной группой

Table 3.

The content of fatty acids in the blood of patients with NAFLD (mg/ml)

ЖК	Пациенты с НАЖБП		Контрольная группа		P
	Median	25 th –75 th Percentile	Median	25 th –75 th Percentile	
Холевая	3,6	2,8–4	3,8	3,4–4,2	0,63
Хенодезоксихолевая	0,06	0,02–0,08	2,32	2,1–2,76	0,0008
Гликохолевая	1,06	0,93–3,38	0,5	0,48–0,62	0,0008
Гликодезоксихолевая	2,6	1,34–4,98	1,6	1,5–1,8	0,02
Таурохолевая	0,57	0,26–2,31	0,18	0,1–0,24	0,002
Таурodeзоксихолевая	0,91	0,42–2,63	0,64	0,55–0,8	0,41
Урсодезоксихолевая	0,06	0,01–0,12	0,02	0,01–0,1	0,1
Дезоксихолевая	0,06	0,02–0,09	0,22	0,12–0,3	0,001

Как в порции «В», так и в порции «С» желчи концентрация конъюгированных с глицином гликохолевой и гликодезоксихолевой кислот превосходила таковую у тауриновых конъюгатов. При этом соблюдалось правильное соотношение глициновых конъюгатов к тауриновым 3:1 и выше. Содержание конъюгированной урсодезоксихолевой кислоты и в порции «В», и в порции «С» желчи было незначимо выше у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой. Концентрация деконъюгированной дезоксихолевой кислоты в порции «В» желчи была значимо ниже, а в порции «С» желчи – незначимо ниже у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой.

По результатам масс-спектрометрии в целом у большинства пациентов с НАЖБП выявлено

уменьшение общего содержания ЖК в крови по сравнению с контрольной группой. При этом отмечены разнонаправленные нарушения спектра ЖК (табл. 3). Так, концентрация первичных свободных ЖК (преимущественно хенодезоксихолевой) была снижена, а содержание практически всех конъюгированных ЖК (гликохолевой, гликодезоксихолевой, таурохолевой) – было повышено по сравнению с контрольной группой. Количество конъюгированных таурodeзоксихолевой и урсодезоксихолевой кислот имело тенденцию к увеличению у пациентов с НАЖБП. Содержание деконъюгированной дезоксихолевой кислоты было снижено по отношению к показателю контрольной группы. Таким образом, изменения спектра ЖК в крови у пациентов с НАЖБП были аналогичны таковым в желчи.

Обсуждение

Известно, что первичные свободные ЖК образуются исключительно в печени, следовательно, уменьшение их содержания свидетельствует о повреждении гепатоцитов и нарушении их синтетической и/или экскреторной функций. Синтез ЖК происходит в гепатоцитах из холестерина и включает 17 различных ферментов [12]. При НАЖБП, независимо от этиологических факторов, происходит повреждение гепатоцитов свободными жирными кислотами, которые, являясь субстратом перекисного окисления липидов, вызывают набухание митохондрий, повреждение лизосом, разрушение клеточных мембран [13]. Это приводит к резкому снижению синтеза и экскреции ЖК на фоне повышенной секреции холестерина. Но необходимо учитывать, что на синтез ЖК влияет не только состояние печени, но и сами ЖК, которые по принципу отрицательной обратной связи могут способствовать увеличению или уменьшению их содержания, а также холестерин, гормоны щитовидной железы, глюкокортикоиды, инсулин, циркадные ритмы [12, 14]. Активно в поддержании постоянства ЖК участвует тонкая кишка путем синтеза энтероцитами фактора роста фибробластов-15, который регулирует ряд ферментов, ответственных за синтез ЖК [14]. Снижение синтеза и/или экскреции ЖК печенью приводит к уменьшению антибактериальных свойств желчи и развитию в двенадцатиперстной кишке избыточного бактериального роста, синдрома мальабсорбции [15].

Как было отмечено выше, у пациентов с НАЖБП выявлено увеличение концентрации конъюгированных ЖК (гликохолевой, гликодезоксихолевой, таурохолевой, тауродезоксихолевой) в желчи, при этом соблюдалось правильное соотношение глициновых конъюгатов к тауриновым. Степень конъюгации ЖК зависит от рациона питания и от кишечной микрофлоры [14, 16]. Ранее нами был проведен корреляционный анализ, в результате которого была выявлена зависимость между количеством ЖК в желчи и всасыванием в тонкой кишке. Прямая связь обнаружена между содержанием конъюгированных ЖК в желчи и всасыванием в тонкой кишке ($r=0,52$) и обратная – между содержанием деконъюгированных ЖК в желчи и всасыванием в тонкой кишке ($r=-0,6$). Следовательно, усиление всасывательной функции тонкой кишки у пациентов с НАЖБП приводит к повышению резорбции конъюгированных ЖК. Ускорение возврата конъюгированных ЖК в печень по принципу обратной связи уменьшает синтез свободных ЖК в гепатоцитах и экскрецию в желчь [16]. Снижение общего пула ЖК приводит к нарушению регуляции фарнезоидного рецептора X, G-белок-связанных мембранных рецепторов TGR5 и других [17]. Фарнезоидный рецептор X регулирует обмен ЖК и липидов в печени и кишечнике [18]. На активность фарнезоидного рецептора X может влиять кишечная микрофлора, изменяя метаболизм липидов в печени [19].

Заключение

У пациентов с НАЖБП уровень свободных ЖК значимо ниже в желчи и крови на фоне увеличения конъюгированных ЖК. Снижение секреции ЖК в печени связано с поражением гепатоцитов свободными жирными кислотами, а неиспользуемый холестерин для образования ЖК оседает в гепатоцитах. Кроме того, повышенное всасывание конъюгированных

ЖК из кишечника в кровь и их возврат в печень по принципу обратной связи уменьшает синтез свободных ЖК. Таким образом, формируется порочный круг энтерогепатической циркуляции ЖК. Можно предположить, что полученные данные откроют новые возможности лечения пациентов с НАЖБП с позиции восстановления энтерогепатической циркуляции ЖК.

Литература | References

1. Bueverov A. O., Bogomolov P. O. Nonalcoholic fatty liver disease without obesity: the problem to be solved. *Therapeutic Archive*. 2017;12(2):226–232. doi: 10/17116/terarkh20178912226–2325.
2. Бугверов А. О., Богомолов П. О. Неалкогольная жировая болезнь печени без ожирения: проблема, ожидающая решения. *Терапевтический архив*. 2017;12(2):226–232. doi: 10/17116/terarkh20178912226–2325.
3. Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D. A. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology*, 2016;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
4. Zhirkov I. I., Gordienko A. V., Serdyukov D. Yu., et al. Key points of etiopathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2019;2(66):219–222. (In Russ.)
5. Жирков И. И., Гордиенко А. В., Сердюков Д. Ю. и соавт. Ключевые моменты этиопатогенеза неалкогольной жировой болезни печени. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019;2(66):219–222.
6. Maevskaya M. V., Ivashkin V. T., Ivashkin K. V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and consequence of cardio-metabolic complications. Role of the ursodeoxycholic acid in the pharmacotherapy. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):8–117. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.02.000122.
7. Маевская М. В., Ивашкин В. Т., Ивашкин К. В. и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):8–117. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000122.
8. Grinevich V. B., Kravchuk Yu. A., Ped' V. I. et al. Carcinogenesis in patients with non-alcoholic fatty liver

- disease without cirrhosis: the role of bile acids and intestinal microbiota. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019;168(8):4–10. (in Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-168–8–4–10.
- Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Педь В. И. и соавт. Канцерогенез у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени без цирроза: роль желчных кислот и кишечной микробиоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;168(8):4–10. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-168–8–4–10.
6. Miura K., Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol*. 2014, vol. 21, no. 23, pp. 7381–7391. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7381.
 7. Rolfe L. D. Interactions among microorganisms of the indigenous intestinal flora and their influence on the host. *Reviews of Infectious Diseases*. 1984;6(1): 73–79. doi: 10.1093/clinids/6.supplement_1.s73.
 8. Mouzaki M., Comelli E. M., Arendt B. M. et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013;(58):120–127. doi: 10.1002/hep.26319.
 9. Zhu L., Baker S. S., Gill C. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2012;(57):601–609. doi: 10.1002/hep.26093.
 10. Minullina Z. S., Kieashko S. V., Sayfutdinov R. G. et al. The content of bile acids in the serum of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;121(9):24–28. (In Russ.)
Минуллина З. Ш., Кияшко С. В., Сайфутдинов Р. Г. и соавт. Содержание желчных кислот в крови при неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;121(9):24–28.
 11. Fuchs C., Claudel T., Trauner M. Bile acid-mediated control of liver triglycerides. *Semin. Liver. Dis.* 2013;33(4):330–342. doi: 10.1055/s-0033–1358520.
 12. Grinevich V. B., Sas E. I. Physiological effects of bile acids. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2017;1(2):87–91. (In Russ.)
Гриневич В. Б., Сас Е. И. Физиологические эффекты желчных кислот. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2017;1(2):87–91. (In Russ.)
 13. Efimenko N. V., Ledovskaya T. I., Fyodorova T. E., et al. Non-alcoholic fatty liver disease: Modern aspects of etiopathogenesis and treatment. *Avicenna Bulletin*. 2017;19(3):393–398. (In Russ.) doi: 10.25005/2074–0581–2017–19–3–393–398.
Ефименко Н. В., Ледовская Т. И., Федорова Т. Е. и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные аспекты этиопатогенеза и лечения. *Вестник Авиценны*. 2017;19(3):393–398. doi: 10.25005/2074–0581–2017–19–3–393–398.
 14. Ilchenko A. A. Bile acids in normal and pathology. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2010;4:3–13. (In Russ.)
Ильченко А. А. Желчные кислоты в норме и при патологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;4:3–13.
 15. Mayevskaya Ye. A., Cheremushkin S. V., Krivoborodova N. A. et al. Small-intestinal bacterial overgrowth syndrome: from recent scientific data to everyday practice. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2013;5:29–40. (In Russ.)
Маевская Е. А., Черемушкин С. В., Кривобородова Н. А. и соавт. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: от последних научных данных к рутинной практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013;5:29–40.
 16. Vakhrushev Ya. M., Lukashevich A. P., Gorbunov A. Yu., et al. Intestinal Mechanisms of Enterohepatic Circulation Disturbance of Bile Acids in Cholelithiasis. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2017;72(2):105–111. (In Russ.) doi: 15690/vramn807.
Вахрушев Я. М., Лукашевич А. П., Горбунов А. Ю. и соавт. Интестинальные механизмы в нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот при желчнокаменной болезни. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017;72(2):105–111. doi: 10.15690/vramn807.
 17. Hylemon P. B., Zhou H. P., Pandak W. M. et al. Bile acids as regulatory molecules. *J. Lipid Res*. 2009;50(8):1509–1520. doi: 10.1194/jlr.R900007-JLR200.
 18. Matsubara T., Li F., Gonzalez F. J. FXR signaling in the enterohepatic system. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2013;368(1–2):17–29. doi: 10.1061/j.mce.2012.05.004.
 19. Li F., Jiang C. T., Krauze K. W. et al. Microbiome remodeling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signaling and decreased obesity. *Nat. Commun*. 2013, no. 4, pp. 2384. doi: 10.1038/ncomms.3384.