

Роль желчных кислот в атерогенезе: обзор

Сафарян А. С.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.
Москва, Россия

В обзоре описывается метаболизм желчных кислот (ЖК) в организме человека, их влияние на обмен холестерина (ХС) и развитие атеросклероза, который остается одной из самых актуальных проблем в медицине. Обсуждается проблема холестаза, который часто встречается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеющими коморбидную патологию, в т.ч. и неалкогольную жировую болезнь печени и который играет ключевую роль в развитии множества осложнений, связанных с нарушением обмена ЖК, включая гиперлипидемию, метаболический синдром. Рассматриваются возможности лечения холестаза, позволяющего восстановить и нормальный уровень ХС. Показано, что при своевременном назначении урсодезоксихолевой кислоты можно предотвратить возникновение атеросклероза (первичная профилактика атеросклероза), т.к. при нормальном желчеобмене нормализуются уровни проатерогенных липидов и уменьшается продукция медиаторов воспаления, высокие уровни которых способствуют атерогенезу. В настоящем обзоре автор представляет важную роль желчеобмена в первичной и вторичной профилактике атеросклероза и возможность решения этого вопроса при помощи назначения урсодезоксихолевой кислоты и изменения образа жизни.

Ключевые слова: желчные кислоты, холестерин, дислипидемия, атеросклероз, профилактика атеросклероза, микробиота кишечника, холестаз, неалкогольная жировая болезнь печени, урсодезоксихолевая кислота.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/07-2024

Рецензия получена 29/08-2024

Принята к публикации 10/09-2024



Для цитирования: Сафарян А. С. Роль желчных кислот в атерогенезе: обзор. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024; 23(10):4126. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4126. EDN HVJHBX 

Role of bile acids in atherogenesis: review

Safaryan A. S.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The review describes the metabolism of bile acids (BAs) in the human body, their effect on cholesterol metabolism and the development of atherosclerosis, which remains one of the most pressing problems in medicine. The problem of cholestasis is discussed, which is often found in patients with cardiovascular diseases with comorbidities, including non-alcoholic fatty liver disease and which plays a key role in the development of many complications associated with impaired BA metabolism, including hyperlipidemia, metabolic syndrome. Cholestasis treatment, which allows restoring normal cholesterol levels, are considered. Timely administration of ursodeoxycholic acid makes it possible to prevent atherosclerosis (primary prevention of atherosclerosis), because with normal bile metabolism, the levels of proatherogenic lipids are normalized and the production of inflammatory mediators, high levels of which contribute to atherogenesis, decreases. In this review, the author presents the important role of bile metabolism in the primary and secondary prevention of atherosclerosis and the possibility of solving this issue by prescribing ursodeoxycholic acid and changing lifestyle.

Keywords: bile acids, cholesterol, dyslipidemia, atherosclerosis, atherosclerosis prevention, gut microbiota, cholestasis, non-alcoholic fatty liver disease, ursodeoxycholic acid.

Relationships and Activities: none.

Safaryan A. S. ORCID: 0000-0002-6104-8388.

Corresponding author:

anush70@list.ru

Received: 28/07-2024

Revision Received: 29/08-2024

Accepted: 10/09-2024

For citation: Safaryan A. S. Role of bile acids in atherogenesis: review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(10):4126. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4126. EDN HVJHBX

ГСЖК — гидролаза солей желчных кислот, ДЛП — дислипидемия(-и), ЖК — желчные кислоты, ЖП — желчный пузырь, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТКММ — толщина комплекса интима-медиа, УДХК — урсодезоксихолевая кислота, ХС — холестерин, FXR — фарнезидный X-рецептор.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anush70@list.ru

[Сафарян А. С. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-6104-8388].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Высокая распространенность нарушений липидного обмена и их влияние на заболеваемость сердечно-сосудистой патологией диктует необходимость проведения профилактических мер, которые помогут предотвратить или отсрочить начало развития атеросклеротического процесса.
- У пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, очень часто встречается неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и/или холестаз, а многие из них имеют и нарушения липидного обмена. При НАЖБП, холестаза нарушается обмен желчных кислот, которые играют ключевую роль в обмене холестерина (ХС) и могут привести к атеросклеротическому процессу.

Что добавляют результаты исследования?

- Улучшение обмена желчных кислот приводит к снижению в крови уровня ХС липопротеинов низкой плотности, что в конечном итоге тормозит развитие атеросклероза и даже уменьшает величину атеросклеротических бляшек.
- Пациентам с сердечно-сосудистой патологией при всех формах НАЖБП рекомендована к назначению урсодезоксихолевая кислота (УДХК), особенно пациентам с признаками холестаза. Пациентам, принимающим статины, рекомендовано назначать УДХК для уменьшения риска развития повреждения клеток печени, а также для усиления эффективности статинотерапии, поскольку комбинация статинов и УДХК способствует более выраженному снижению уровня ХС липопротеинов низкой плотности.

Key messages

What is already known about the subject?

- The high prevalence of lipid metabolism disorders and their impact on the incidence of cardiovascular pathology dictates the need for preventive measures helping to prevent or delay the atherosclerosis onset.
- Patients with cardiovascular diseases very often have non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and/or cholestasis, and many of them also have lipid metabolism disorders. In NAFLD, cholestasis, the metabolism of bile acids is disrupted, which play a key role in cholesterol metabolism and can lead to atherosclerosis.

What might this study add?

- Improved bile acid metabolism leads to a decrease in the blood level of low-density lipoprotein cholesterol, which ultimately slows atherosclerosis and even reduces the plaque size.
- Ursodeoxycholic acid (UDCA) is recommended for patients with cardiovascular pathology in all NAFLD forms, especially patients with cholestasis signs. Patients taking statins are recommended to prescribe UDCA to reduce the risk of liver cell damage, as well as to enhance the effectiveness of statin therapy, since the combination of statins and UDCA promotes a more pronounced reduction in low-density lipoprotein cholesterol levels.

Введение

Атеросклеротические заболевания, такие как инфаркт миокарда и мозговой инсульт, являются причиной смерти номер один во всем мире. Считается, что в патогенез атеросклероза вовлечено множество факторов, включая генетические и факторы окружающей среды. Среди модифицируемых факторов наибольший вклад вносят дислипидемия (ДЛП), артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД) и курение; считается, что атеросклероз представляет собой хроническое воспаление сосудов, инициируемое взаимодействием этих факторов риска и клеток артериальной стенки [1].

Высокая распространенность сердечно-сосудистой патологии диктует необходимость проведения профилактических мер, которые могут предотвратить или отсрочить начало развития атеросклеротического процесса за счет коррекции модифицируемых факторов риска.

На сегодняшний день основным фактором, влияющим на возникновение и прогрессирование атеросклероза, является ДЛП, которая сопровождается пациентов с различными патологиями (артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, метаболический синдром, СД, ожирение, жировой гепатоз или неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)), и восстановление нормального уровня липидов является необходимым условием для снижения риска возникновения атеросклероза [2, 3]. Клинические рекомендации по коррекции ДЛП свидетельствуют, что прежде чем назначать лечение или увеличивать дозу препарата, необходимо разобраться в причине ДЛП, оценить сопутствующую патологию у пациента, его состояние, которое может привести к возникновению ДЛП или усугубить ее течение [2, 4]. Такие ДЛП называют вторичными, их частота растет с каждым годом, и в ежедневной практике кардио-

лога они очень распространены [5]. Ежегодно увеличивается и заболеваемость метаболическим синдромом, ожирением, СД, что соответственно приводит к увеличению состояний, предрасполагающих к развитию вторичных ДЛП [6].

Цель настоящего обзора — провести анализ литературы, посвященной изучению метаболизма желчных кислот (ЖК) в организме человека, их влияния на обмен холестерина (ХС) и развитие атеросклероза.

Методологические подходы

Поиск публикаций проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, eLibrary с использованием ключевых слов: желчные кислоты (bile acids), холестерин (cholesterol), дислипидемия (dyslipidemia), атеросклероз (atherosclerosis), профилактика атеросклероза (prevention of atherosclerosis), микробиота кишечника (gut microbiota), холестаза (cholestasis), неалкогольная жировая болезнь печени (nonalcoholic fatty liver disease), урсодезоксихолевая кислота (ursodeoxycholic acid). Проведен анализ информации, представленной в клинических рекомендациях, методических пособиях, литературных обзорах и оригинальных исследованиях. Всего проанализирован 91 источник. Глубина поиска составила 20 лет — 2004-2024гг. В обзор включен 1 источник, имеющий более раннюю дату публикации, в нем представлена ценная информация.

Результаты

Роль ЖК в организме, механизм желчеобразования и секреции желчи

ЖК играют решающую роль в стимуляции всасывания питательных веществ и жирорастворимых витаминов в кишечнике, и выведении ХС в составе желчи. С желчью из организма выводятся экзогенные и эндогенные ксенобиотики (образовавшиеся после детоксикации печенью лекарственных препаратов, других химических соединений, попавших в организм), токсинов, билирубина и др., что защищает печень от накопления ХС и токсичности ЖК. ЖК влияют на микробиоту, тормозя избыточный бактериальный рост патогенных микробов.

В печени из ХС синтезируются первичные ЖК (холевая и хенодезоксихолевая кислоты), которые далее конъюгируются с аминокислотами глицином или таурином, что обеспечивает их растворимость в воде. Кроме этого, в гепатоцит поступают конъюгированные и деконъюгированные первичные ЖК, которые всосались из 12-перстной кишки (энтерогепатическая циркуляция), где деконъюгированные ЖК вновь конъюгируются, и поступают в желчь, а конъюгированные ЖК попадают в желчь в неизменном виде. Далее они секретуются из печени и накапливаются в желчном пузыре (ЖП), который является хранилищем конъюгированных ЖК, ХС,

фосфолипидов, билирубина и др. соединений. Когда в 12-перстную кишку попадают жиры, то некоторые энтероциты (энтероэндокринные клетки) продуцируют гормон холецистокинин. Он вызывает сокращение ЖП и расслабление сфинктера Одди и желчь из ЖП попадает в кишечник. Там конъюгированные ЖК активируют панкреатическую липазу и подвергают эмульсификации моноглицериды, ХС и жирорастворимые витамины (А, D, E, К). Далее 95% ЖК посредством кишечной микробиоты деконъюгируются и реабсорбируются в дистальном отделе подвздошной кишки и по воротной вене транспортируются в гепатоциты, где вновь конъюгируются и включаются в состав желчи. Эти процессы, как было установлено, регулируются при участии лактобацилл и бактероидов [7]. Незначительная часть ЖК (~5-10%) обратно не всасывается, и кишечная микробиота подвергает первичные ЖК деконъюгации. Это происходит в толстом кишечнике с образованием вторичных ЖК: из холевой кислоты образуются дезоксихолевая и урсодезоксихолевая кислоты (УДХК), из хенодезоксихолевой кислоты — литохолевая. Это превращение происходит с участием 7 α -дегидроксилаз, оксидаз и полимераз. В данных процессах участвуют клостридии и зубактерии [8]. ЖК частично выводятся с калом, другая часть абсорбируется в толстой кишке и попадает в кровь. Далее через энтерогепатическую циркуляцию, которая происходит от 6 до 10 раз/сут., обратно в печень доставляются вторичные гидроксильированные ЖК, а также свободные и конъюгированные первичные ЖК [9]. Вторичные ЖК способствуют усвоению липидных питательных веществ (жиров растительного и животного происхождения) и жирорастворимых витаминов [10]. Через энтерогепатическую циркуляцию они попадают в гепатоцит, где дезоксихолевая кислота подвергается конъюгации, а затем, связываясь с глицином или таурином, циркулирует с первичными ЖК. Деконъюгированные ЖК менее токсичны для микробиома.

Гидрофобные ЖК для печени являются токсичными, при этом чем выше индекс гидрофобности, тем токсичнее для печени ЖК (литохолевая кислота > дезоксихолевая кислота > хенодезоксихолевая кислота > холевая кислота). Литохолевая кислота является токсичной для гепатоцитов и эпителия желчных протоков, но при конъюгации с глицином или таурином ее всасывание в 12-перстной кишке намного снижается, что способствует сохранению гепатоцитов и стенок желчных протоков.

Гидрофильные ЖК разжижают желчь (холеретики) и обладают гепатопротекторным эффектом (УДХК > холевая кислота). УДХК является единственной кислотой, которая нетоксична для нашего организма [11].

ЖК — это важные сигнальные молекулы, активирующие группу ядерных рецепторов, сре-

ди которых рецептор витамина D, фарнезоидный X-рецептор (FXR), связанный с G-белком мембранный рецептор ЖК (TGR5), клеточные сигнальные пути в печени и желудочно-кишечном тракте, которые вовлечены в обмен ХС, глюкозы, производство энергии и собственный обмен [12]. Вторичные ЖК также участвуют в активации двух ключевых рецепторов, а именно FXR, который в большом количестве содержится в клетках печени и кишечника, и рецептор TGR5. Эти рецепторы модулируют метаболизм глюкозы и ХС [13]. Проведенные за последние годы исследования показали, что вторичные ЖК, активируя два ключевых рецептора, участвуют в ингибировании основных путей развития атеросклероза [14]: они обладают противовоспалительными (снижая выработку провоспалительных цитокинов) и антиатерогенными свойствами, которые обусловлены подавлением сигнальных путей фактора некроза опухоли- α и ядерного фактора- κ B (NF- κ B) [15, 16]. Таким образом, ЖК являются важными регуляторами всасывания и метаболизма ХС [17].

Метаболизм ЖК и заболевания печени

В человеческом организме существует два источника ХС: эндогенный и экзогенный (поступающий с пищей). В среднем каждый день с пищей в организм попадает 100-300 мг ХС. Эндогенный ХС, образуясь в печени, через желчные протоки и ЖП попадает в 12-перстную кишку и смешивается с экзогенным (общее количество приблизительно составляет 1000-1200 мг). Затем 30-50% ХС (от общего количества ХС, поступившего в кишечник) подвергается обратному всасыванию в подвздошной кишке (из которого 1/3 — это экзогенный ХС, а 2/3 — эндогенный холестерин. Далее ХС выводится с калом в количестве приблизительно 100-300 мг [18].

ЖК играют существенную роль в регуляции обмена ХС: они влияют на уровень ХС и при таких состояниях, как холестаз, особенно хронический, и НАЖБП могут привести к ДЛП [19].

Холестаз — патологический процесс, обозначающий застой желчи, обусловленный нарушением образования и секреции желчи печеночными клетками или нарушением оттока желчи по желчным протокам. В результате ЖК накапливаются в печени и вызывают повреждение гепатоцитов. По анатомическому делению холестаз бывает двух типов: внутрипеченочный и внепеченочный [6, 20].

Внутрипеченочный холестаз — это нарушение образования и экскреции желчи, обусловленное метаболическими факторами (эндокринные нарушения, НАЖБП и т.д.); инфекционным поражением печени, генетическими факторами, аутоиммунными нарушениями, лекарственными поражениями печени, эндотоксинами, экзотоксинами — токсическими веществами, поступившими в организм извне (пища, вдыхаемый воздух, косметические уходовые средства и т.д.), врожденными пороками развития

внутрипеченочных желчных протоков; инфильтративными заболеваниями (амилоидоз, болезни накопления, саркоидный гепатит и т.д.); сосудистые заболевания печени — синдром Бадда Киари, застойная печень; цирроз любой этиологии; поражение внутрипеченочных желчных протоков — холангиты различной этиологии и т.д. [6, 20]. Все эти процессы вызывают воспалительную реакцию холангиоцитов, которая постепенно переходит в холестатическое состояние.

Причиной внепеченочного холестаза (внепеченочной обструкции желчных протоков) является механическая преграда магистральных внепеченочных или главных внутрипеченочных протоков (камни, опухоли, кисты, стриктуры), инфекционное поражение, дискинезия желчных путей [6, 20].

Частым итогом всех видов холестаза оказывается задержка ЖК в клетках печени, что повреждает печень и приводит к апоптозу и некрозу гепатоцитов и, в конце концов, к ее хроническому заболеванию [21].

Холестаз может протекать бессимптомно; его ранними диагностическими маркерами являются повышение в крови уровня щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы, а при прогрессировании процесса повышается и уровень конъюгированного (прямого) билирубина. Клинически же проявлениями холестаза являются слабость, кожный зуд, запоры, дискомфорт или боль в правом подреберье, иногда желтуха [6]. Очень часто, но не всегда, признаком холестаза является ДЛП.

Самым простым способом диагностики холестаза служит ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Это достаточно простой, чувствительный, специфичный, неинвазивный и недорогой метод. С этого надо начинать, а далее при необходимости уже проводить более подробное обследование (компьютерную томографию, магнитно-резонансную холангиопанкреатографию, эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию и т.д.); сложнее, конечно же, выявить внутрипеченочный холестаз, здесь необходимо более детальное, комплексное обследование, но уже под руководством гастроэнтеролога [6].

Нарушения метаболизма ЖК и обмен ХС

Различают первичные и вторичные ДЛП. Вторичные ДЛП — это нарушения липидного обмена, обусловленные факторами образа жизни, гормональными изменениями, фоновыми заболеваниями и применяемыми лекарственными препаратами. Согласно данным последних лет, количество вторичных ДЛП составляет ~30-40% от всех нарушений липидного спектра крови [2].

При вторичной ДЛП изменения в липидных показателях легкие или умеренные, однако при длительном течении патологического процесса, даже умеренные изменения приводят к атерогенезу.

В норме при повышении количества ХС в желчи, печень это увеличение компенсирует повышением концентрации первичных ЖК (холевой и хенодезоксихолевой) в пузырной желчи. Эти ЖК блокируют фермент ГМГ-КоА (3-гидрокси-метилглутарил-коэнзим А) редуктазу, контролирующую ключевую стадию биосинтеза ХС в печеночных клетках, что приводит к снижению концентрации ХС в желчи. При патологии (холестаз, НАЖБП) угнетение синтеза ЖК ведет к перенасыщению желчи ХС (преимущественно за счет ХС в составе ЛНП), нарушается соотношение ХС/ЖК [18, 19].

Длительная ДЛП приводит к диспропорции холевой и хенодезоксихолевой ЖК, в связи с чем меняется биохимия желчи, меняются солюбилизирующие и транспортные свойства ЖК и нарушается их стабильность [16].

Еще одной причиной увеличения концентрации ХС в желчи может быть снижение синтеза ЖК, что сопровождается нарушением соотношения ХС/ЖК. Кроме того, перенасыщение желчи ХС при нормальном уровне липидов может произойти при длительном уменьшении всасывания ЖК в кишечнике — нарушении энтерогепатической циркуляции (возникает при атонии ЖП, при голодании, неправильных диетах, в ночное время). При этом возникает нехватка ЖК, которые могли бы удерживать ХС в растворенном состоянии [16].

У 60-80% пациентов, страдающих гипертонической болезнью, атеросклерозом, диагностируются холестаз и/или НАЖБП. Кроме того, у ~65% больных с холестазом и/или НАЖБП выявляются нарушения липидного обмена, что свидетельствует об общей этиологии этих заболеваний, в основе патогенеза которых лежит нарушение обмена ХС. Органом, регулирующим все эти процессы, является печень, где синтезируется ХС, образуется желчь и ее транспортные формы [22]. Подводя итог, можно сказать, что холестаз и/или НАЖБП в значительной мере сопряжены с нарушениями транспорта липидов в составе липопротеинов [22].

К настоящему времени накопилось много данных, показывающих роль печени (ее функционального состояния) в патогенезе ДЛП, холестаза/НАЖБП, когда нарушается синтез элементов желчи и формирование ее транспортной формы [23].

По данным исследований PROCAM (PROspective Cardiovascular Münster Study), ATP III (The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines), Фремингемского исследования, у пациентов с НАЖБП риск возникновения сердечно-сосудистой патологии в течение 10 лет достоверно выше, чем у здоровых лиц [24-26].

Влияние ЖК на кишечный микробиом (кишечная микробиота) и ДЛП

Триллионы микроорганизмов весом ~1,5 кг населяют кишечник, выполняя ключевые функции,

которые остальные части человеческого организма не в состоянии выполнять [3]. Эти микроорганизмы обладают комбинированными геномами (микробиомом), которые во много раз превосходят геном человека [27]. В кишечной микробиоте преобладают анаэробные бактерии, причем *Firmicutes* (грамположительные) и *Bacteroidetes* (грамотрицательные) составляют >90% видов кишечных бактерий [28]. Кишечная микробиота развивается и формируется у человека на протяжении всей жизни и имеет, соответственно, определенный состав, зависящий от ряда факторов, в т.ч. связанный с типом питания человека и его генетикой.

ЖК играют центральную роль в липидном обмене: кишечная микрофлора активно участвует в процессе биотрансформации ЖК и их энтерогепатической циркуляции. Было показано, что лактобактерии могут улучшать физиологию хозяина и липидный обмен (за счет снижения уровня липидов в крови) [29].

Для изучения влияния микробиоты кишечника на липидный обмен хозяина была создана модель гиперлипидемии у крыс посредством кормления крыс пищей с высоким содержанием жиров в течение 28 дней. После этого крыс разделили на две группы: основную, где в течение последующих 28 дней крыс кормили ферментированным молоком, обогащенным *Lactobacillus rhamnosus hrsyfm* 1301, и контрольную, где животных кормили так же, но без добавления лактобактерий. Далее микробиоту кишечника крыс анализировали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени до и после введения *Lactobacillus rhamnosus hrsyfm* 1301 в ферментированное молоко. Результаты показали, что после добавления в пищу *Lactobacillus rhamnosus hrsyfm* 1301 содержание *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.* и *Enterococcus spp.* в кишечнике крыс с гиперлипидемией было значительно увеличено ($p<0,05$), в то время как содержание *Clostridium leptum* и *Enterobacter spp.* было значительно снижено ($p<0,05$). Наблюдалась положительная корреляция между содержанием *Clostridium leptum* и уровнем в сыворотке крови ХС общего и в составе липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛНП и ЛВП, соответственно) и триглицеридов (ТГ), и отрицательная корреляция — между содержанием *Enterobacter spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* в кишечнике крыс с гиперлипидемией. Эти результаты свидетельствуют о том, что микробиота кишечника и липидный обмен у крыс с гиперлипидемией могут быть улучшены добавлением *Lactobacillus rhamnosus hrsyfm* 1301 в ферментированное молоко [29].

Микробиота кишечника первичные ЖК превращает во вторичные ЖК, что происходит под воздействием гидролазы солей ЖК (ГСЖК) некоторых лактобактерий и высокой экспрессией гена ГСЖК, что вызывает повышение содержания дезоксихоле-

вой кислоты в кале [30]. В этом же исследовании при изучении *Lactobacillus rhamnosus* *hsryfm* 1301 в образцах содержимого кишечника человека было показано, что лактобактерии снижают уровень ХС в крови, благодаря деконъюгации ЖК и увеличению их осаждения в просвете кишечника, что приводит к увеличению выведения ХС с фекалиями. Кроме того, употребление продуктов животного происхождения, как было показано, повышает уровень дезоксихолевой кислоты, что вызывает микробные нарушения, подавляется рост полезной микрофлоры *Bacteroidetes* и *Firmicutes* и увеличивает рост микроорганизмов, способных вызывать воспалительные заболевания кишечника; это указывает на необходимость соблюдения баланса в еде: обязательно включать в рацион растительную пищу, кроме продуктов животного происхождения [30].

Была оценена активность фермента ГСЖК молочнокислых бактерий и бифидобактерий человеческого происхождения. Штаммы с высокой активностью фермента ГСЖК продемонстрировали высокую способность к деконъюгации ($p < 0,01$). Было выявлено, что при увеличении роста бактерий повышается концентрация ЖК и способность бактерий выводить ХС на основе осаждения ЖК. В целом было продемонстрировано, что молочнокислые бактерии снижают уровень ХС, что можно объяснить изменением состава микробиоты кишечника, и что только пробиотики, содержащие ГСЖК, могут снижать уровень ХС, а высокая активность ГСЖК способствует выведению вторичных ЖК, а с ними и ХС с фекалиями [31, 32].

Было показано, что на повышение деконъюгации солей ЖК в энтерогепатической циркуляции могут повлиять ГСЖК-активные пробиотики. Это повышает содержание деконъюгированных ЖК в кровотоке, уменьшает их растворимость после деконъюгации и, как результат, приводит к их выведению с фекалиями [33]. ГСЖК широко распространены у *Bacteroidetes*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Listeria* и *Bifidobacterium* [34]. Но, оказывается, не всегда хорошо, когда активность ГСЖК увеличивает образование вторичных ЖК, т.к. их высокая концентрация может привести к усилению воспаления и онкологии кишечника [35].

Кишечный микробиом участвует не только в образовании вторичных ЖК; он может регулировать в печени синтез первичных ЖК. Действительно, микробиота кишечника ингибирует синтез ЖК в печени путем ингибирования FXR в подвздошной кишке, соответственно, количество ЖК уменьшается в ЖП и в подвздошной кишке [36].

Взаимосвязь ЖК и кишечного микробиома не является односторонней. Микробиота может изменять состав ЖК, а ЖК, соответственно, могут влиять на состав микробиома, потенцируя формирование тех или иных сообществ микроорганизмов кишечни-

ка. В целом, ЖК и кишечные микроорганизмы взаимодействуют друг с другом, поддерживая и дополняя друг друга, и сбой в этой цепи может привести к развитию холестатических заболеваний печени [37].

В одном из исследований было показано, что лица с ДЛП имеют более низкие уровни бутирата, ацетата и пропионата в кале по сравнению с контрольной группой [38]. Эти метаболиты представляют собой основные короткоцепочные ЖК и вырабатываются различными кишечными бактериями, такими как *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia* [39]. Действительно, считается, что они защищают от ожирения и СД, улучшая гомеостаз липидов и глюкозы, а также толерантность к глюкозе [40].

С участием кишечного микробиома из первичных ЖК образуются вторичные, которые, как было показано, защищают от развития ДЛП [41]. Фактически, вторичные ЖК модулируют метаболизм глюкозы и ХС посредством активации рецепторов FXR и TGR5 [42]. В исследованиях на животных было установлено, что дефицит любого из этих рецепторов, особенно FXR, приводит к ДЛП с повышением уровня ТГ [43]. Напротив, активация FXR вторичными ЖК увеличивает активность и экспрессию рецепторов ЛНП в дополнение к ингибированию активности пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9) [44]. Таким образом, активация FXR кишечным микробиомом может снижать уровень ХС ЛНП и способствовать лучшему контролю ДЛП.

Лечение холестаза

Основной проблемой, которая объединяет все типы холестаза — это застой ЖК в гепатобилиарной системе. Это приводит к повреждению гепатоцитов и их гибели, хронизации процесса и патологии всей системы — печень, ЖП, кишечный микробиом, кишечник со всеми вытекающими последствиями, описанными выше.

Лечение пациентов с холестазом подразделяется на специфическое (воздействие на саму причину заболевания — отмена лекарств, вызывающих застой желчи; отмена алкоголя; удаление опухоли, давящей на желчный проток; открытие сфинктера Одди; расширение протока; эндоскопическое удаление инородных тел и т.д.) и неспецифическое симптоматическое (лечение основного заболевания — хронический гепатит, хронический холецистит и т.д.; стимуляция образования желчи; лечение потери желчи в кишечнике — препараты против диареи; уменьшение количества жира в пище и т.д.) [45].

На сегодняшний день золотым стандартом для лечения холестаза является препарат УДХК — гидрофильной ЖК. Такое лечение можно назвать патогенетическим. УДХК подходит для лечения большинства хронических холестатических заболеваний. При всасывании в тонкой кишке она конкурирует с ток-

сичными ЖК, защищая энтероциты от их воздействия; кроме того, попадая через портальную вену в печень, УДХК также защищает гепатоциты и холангиоциты. Польза, которую приносит УДХК при ее назначении для лечения холестаза — это уменьшение повреждения гепатоцитов и холангиоцитов токсичными ЖК, обусловленное снижением их продукции и уменьшением их пула за счет снижения их всасывания в тонком кишечнике [45, 46].

Влияние УДХК на организм очень многогранно. Она оказывает холеретическое действие, антиапоптотическое, цитопротективное, иммуномодулирующее, гипохолестеринемическое, литолитическое действие [47].

Основные эффекты УДХК на обмен ХС

Большой интерес вызывает влияние УДХК на уровень липидов в крови. Является ли она средством, восстанавливающим нарушение липидного обмена?

УДХК снижает содержание ХС в крови: способствует уменьшению его всасывания в кишечнике и, таким образом, оказывают гипохолестеринемическое действие; уменьшает синтез ХС: ингибирует ключевой фермент биосинтеза ХС — ГМГ-КоА-редуктазу, тем самым уменьшая образование ХС; снижает экскрецию ХС в желчь: меняет биохимию желчи и снижает возможность образования камней путем уменьшения поступления ХС в желчь и формирования жидких форм ЖК с молекулами ХС и активизацию выхода ХС из конкрементов в желчь, тем самым способствуя растворению камней; кроме того, увеличивает постпрандиальную сократительную способность ЖП [48].

Гипохолестеринемический эффект УДХК был показан в исследовании, где на экспериментальных животных изучалось влияние холеретического эффекта УДХК на отложение ХС в артериальной стенке и, в конечном итоге, на развитие атеросклеротического поражения. Оказалось, что у мышей, получавших УДХК, по сравнению с контрольной группой животных наблюдалось замедление образования атеросклеротических бляшек, снижение в них отложений ХС и даже регресс уже имеющихся атеросклеротических поражений. При атеросклерозе при отложении ХС в стенке сосудов запускается сложная воспалительная реакция через активацию инфламасомы NLRP3, что способствует их повреждению. Прием УДХК уменьшил NLRP3-зависимое воспаление и отложения ХС за счет повышения растворимости ХС (посредством образования с УДХК жидких кристаллов ХС) и снижение продукции интерлейкина (ИЛ)-1 β , который является важным медиатором воспалительной реакции, участвующим в различных клеточных процессах, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз [49].

УДХК является одним из терапевтических средств первой линии и для лечения НАЖБП, нормализуя показатели липидного профиля. Было про-

ведено открытое несравнительное многоцентровое международное исследование, куда было включено 174 пациента с НАЖБП, диагностированной с помощью ультразвукового исследования, которые получали УДХК в дозе 15 мг/кг/сут. в течение 6 мес. и которым было рекомендовано изменить образ жизни при помощи диеты и физических упражнений. Критериями эффективности лечения считались влияние на печеночные ферменты, липидный профиль, жировой индекс печени, неинвазивные тесты на фиброз печени (оценка фиброза НАЖБП и индекс фиброза печени), толщину комплекса интимы-медиа (ТКИМ) сонных артерий и оценку риска ССЗ. Оказалось, УДХК в течение первых 3 мес. лечения нормализует печеночные ферменты, улучшает липидный профиль (через 6 мес. в общей выборке наблюдали статистически значимое снижение уровня общего ХС: $6,03 \pm 1,36$ vs $5,76 \pm 1,21$ ммоль/л, $p < 0,001$, ХС ЛНП: $3,86 \pm 1,01$ vs $3,66 \pm 0,91$ ммоль/л, $p < 0,001$, уровня ТГ: $3,18 (2,00; 4,29)$ vs $2,04 (1,40; 3,16)$ ммоль/л, $p < 0,001$) [50].

Кроме того, УДХК уменьшает стеатоз печени независимо от потери веса и оказывает положительное влияние на ТКИМ сонных артерий в общей выборке (среднее значение ТКИМ снизилось с $0,985 \pm 0,243$ до $0,968 \pm 0,237$ мм за 6-мес. период лечения; $p = 0,013$), а также уменьшает 10-летний риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у женщин после 6 мес. лечения [50]. В другом исследовании изучали влияние УДХК на развитие атеросклероза [51]. Исследование проводилось на мышках: были использованы макрофаги человека линии THP-1 для изучения влияния УДХК на образование пенистых клеток, индуцированных окисленными ЛНП *in vitro*. Отмечалось замедление развития атеросклероза за счет ингибирования образования пенистых клеток, поддержание гомеостаза ХС и модуляции микробиоты кишечника [51]. Наблюдалось уменьшение площади бляшек наряду со снижением липидных отложений, уменьшение местного хронического воспаления и повышение стабильности бляшек. Кроме того, секвенирование 16S рДНК (рекомбинантной дезоксирибонуклеиновой кислоты) показало, что введение УДХК уменьшает проявления дисбиоза кишечной микробиоты, при этом полезных бактерий становилось больше, а условно-патогенных — меньше [51].

Для изучения эффективности лечения УДХК — как гиполлипидемического средства в 2019г был проведен метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. В базах данных PubMed-Medline, SCOPUS, Web of Science и Google Scholar проведен поиск по рандомизированным контролируемым исследованиям, оценивающим влияние УДХК на липидный профиль. Было отобрано 15 исследований, которые были включены в метаанализ. Метаанализ выявил значительное снижение уровня общего ХС после лечения УДХК, однако существенного изменения показателей ХС

ЛНП, ХС ЛВП, ТГ при назначении УДХК обнаружено не было. У пациентов с первичным билиарным циррозом печени УДХК снижала концентрацию общего ХС и ХС ЛНП, не влияя на уровень ХС ЛВП и ТГ. Этот метаанализ показал, что терапия УДХК может быть связана со значительным снижением общего ХС. Однако требуется дальнейшее исследование, чтобы выяснить, может ли наблюдаемый гиполипидемический эффект УДХК у пациентов с первичным билиарным циррозом способствовать профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Более того, сами авторы описали, что в этом метаанализе имеются некоторые ограничения, на которые следует обратить внимание: во всех выбранных исследованиях гиполипидемическое действие УДХК не было основной целью изучения, следовательно, необходимы дальнейшие клинические испытания, чтобы подтвердить гиполипидемический эффект этой ЖК в качестве первичной конечной точки; большинство оцениваемых исследований были проведены на небольших выборках, что привело к ограниченному охвату общей популяции в общем анализе; выбранные исследования были неоднородными с точки зрения целевой популяции и характеристик; на эти результаты могли повлиять вариабельность, размер выборки и качество включенных исследований [52].

В ряде исследований изучали действие УДХК на ДЛП не только в качестве монотерапии, но в сочетании со статинами. В случайном проспективном клиническом исследовании с участием 48 пациентов с первичной или семейной гиперхолестеринемией, не отвечающих на терапию симвастатином или аторвастатином, было проведено комбинированное лечение статинами и УДХК для снижения уровней общего ХС и ХС ЛНП в плазме крови. Пациенты были переведены в группу приема двойных доз статинов или в группу комбинированного лечения симвастатином или аторвастатином и УДХК на 4 мес. Оценивали уровни общего ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ в плазме крови. Оказалось, что применение симвастатина в дозе 20 мг/сут. + УДХК в дозе 300 мг/сут. сопровождалось значительно большим снижением уровня ХС ЛНП в плазме крови по сравнению с группой пациентов, получавших симвастатин в дозе 40 мг/сут. — $118,8 \pm 8,6$ vs $154,8 \pm 12,2$ мг/дл, соответственно ($p=0,003$). Добавление аторвастатина в дозе 20 мг/сут. к УДХК в дозе 300 мг/сут. было более эффективным, чем аторвастатин в дозе 40 мг/сут. в однократной дозе для снижения уровня ХС ЛНП через 4 мес. лечения — $94,6 \pm 6,1$ vs $138,7 \pm 9,0$ мг/дл, соответственно ($p=0,004$). Ни в одной из анализируемых групп не отмечено существенных побочных эффектов, что свидетельствует об эффективности и безопасности комбинированной терапии статинами в низких дозах и УДХК при лечении пациентов с первичной или семейной гиперхолестеринемией,

изначально не реагирующей на низкие дозы симвастатина или аторвастатина [53].

В рамках наблюдательного исследования "РАКУРС" (изучение влияния на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с нарушенной функцией печени УРСоедексиголевой кислоты), изучалось влияние УДХК на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, ЖП и/или желчевыводящих путей. Пациентам ($n=262$) назначались статины и после коррекции доз статинов к терапии добавляли УДХК. Было показано, что добавление к терапии УДХК пациентам, получающим статины, привело к более существенному снижению показателей общего ХС и ХС ЛНП. Кроме того, комбинированный прием статинов и УДХК привел к статистически значимому снижению уровня печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гаммаглутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза) у пациентов, имеющих заболевания печени и нуждающихся в терапии статинами [54].

В Российских клинических рекомендациях по НАЖБП у взрослых отмечено, что УДХК рекомендована к назначению при всех формах НАЖБП, особенно пациентам с признаками холестаза и больным с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией; УДХК следует применять длительно в течение не <1 года¹.

Пациентам, принимающим статины, рекомендовано назначать УДХК, для уменьшения риска развития повреждения клеток печени, а также для усиления эффективности статинотерапии, поскольку комбинация статинов и УДХК способствует более выраженному снижению уровня ХС ЛНП¹.

Заключение

Таким образом, анализ данных литературы по изучению метаболизма ЖК продемонстрировал их вовлеченность в обмен ХС и развитие атеросклероза. Показано, что терапия УДХК патогенетически обоснована, эффективна и может применяться как для первичной профилактики заболеваний, связанных с атеросклерозом, (воздействуя патогномично на обмен ХС), так и у коморбидных пациентов, имеющих холестаз любой этиологии или НАЖБП и сердечно-сосудистые заболевания, т.к. она облегчает симптомы, улучшает биохимические и гистологические показатели функции печени, улучшает функцию печени, снижает выраженность ее морфологических изменений, уменьшает риски развития и прогрессирования кардиометаболических нарушений (метаболический синдром, СД), вос-

¹ Клинические рекомендации — Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых — 2022-2023-2024 (11.11.2022) — Утверждены Минздравом России.

становливают кишечную микрофлору и улучшает состояние сердечно-сосудистой системы. В то же время, очевидна необходимость дальнейших исследований в данном направлении, которые позволят понять, как влияет лечение УДХК на ДЛП.

С точки зрения профилактики и лечения атеросклероза, пациентам с ДЛП, у которых имеется холестаз любой этиологии, и/или НАЖБП, рекомендовано назначать УДХК, как препарат, снижающий уровень ХС. Его следует назначать па-

циентам и в качестве первичной профилактики атеросклероза (пациентам без клинических и морфологических признаков атеросклероза), а также для вторичной профилактики заболеваний у пациентов, имеющих атеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы).

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown. *Pathol Int.* 2022;72(3):151-60. doi:10.1111/pin.13202.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical recommendations 2023. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140-205. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
- Pirillo A, Casula M, Catapano AL. European guidelines for the treatment of dyslipidaemias: New concepts and future challenges. *Pharmacol Res.* 2023;196:106936. doi:10.1016/j.phrs.2023.106936.
- Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD. Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2012;110(6):823-5. doi:10.1016/j.amjcard.2012.04.062.
- Ershova AI, Al Rashi DO, Ivanova AA, et al. Secondary hyperlipidemia: etiology and pathogenesis. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(5):74-81. (In Russ.) Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А. и др. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(5):74-81. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-74-81.
- Ivashkin VT, Shirokova YeN, Mayevskaya MV, et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;25(2):41-57. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;25(2):41-57.
- Alveirinho M, Freitas P, Faleiro ML. Role of gut microbiota in metabolic syndrome: a review of recent evidence. *Porto Biomed J.* 2020;5(6):e105. doi:10.1097/pbj.000000000000105.
- Volovnikova VA, Kotrova AD, Ivanova KA, et al. Role of intestinal microbiota in the development of obesity. *Juvenis Scientia.* 2019;6:4-10. (In Russ.) Воловникова В.А., Котрова А.Д., Иванова К.А. Роль кишечной микробиоты в развитии ожирения. *Juvenis Scientia.* 2019;6:4-10. doi:10.32415/jscientia.2019.06.01.
- Yevsyutina YuV, Ivashkin VT. Metabolism of bile acids, liver diseases and microbiome. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(2):4-10. (In Russ.) Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т. Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом. *Российский ж. гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2018;28(2):4-10. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-2-4-10.
- Porez G, Prawitt J, Gross B, et al. Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease. *J Lipid Res.* 2012;53:1723-37. doi:10.1194/jlr.R024794.
- Arias IM, Alter HJ, Boyer JL, et al. *Thorgeirsson, Allan W. Wolkoff. The Liver: Biology and Pathobiology.* John Wiley & Sons, 2020. Total pages: 1152. ISBN: 1119436834, 9781119436836.
- Hylemon PB, Zhou H, Pandak WM, et al. Bile acids as regulatory molecules. *J Lipid Res.* 2009;50:1509-20. doi:10.1194/jlr.R900007-JLR200.
- Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2009;10:167-77. doi:10.1016/j.cmet.2009.08.001.
- Guan B, Tong J, Hao H, et al. Bile acid coordinates microbiota homeostasis and systemic immunometabolism in cardiometabolic diseases. *Acta Pharm Sin B.* 2022;12(5):2129-49. doi:10.1016/j.apsb.2021.12.011.
- Hu YB, Liu XY, Zhan W. Farnesoid X receptor agonist INT-767 attenuates liver steatosis and inflammation in rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:2213-21. doi:10.2147/DDDT.S170518.
- Yoo JY, Sniffen S, McGill Percy, et al. Gut Dysbiosis and Immune System in Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ACVD). *Microorganisms.* 2022;10:108. doi:10.3390/microorganisms10010108.
- Tyuryumin YaL, Shanturov VA, Tyuryumina EE. Physiology of cholesterol metabolism (The review). *Acta Biomedica Scientifica.* 2012;2(1):153-8. (In Russ.) Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э. Физиология обмена холестерина (Обзор). *Acta Biomedica Scientifica.* 2012;2(1):153-8.
- Butorova LI. Cholesterosis of the gallbladder: pathogenesis, clinic, diagnosis, principles of conservative therapy: manual for doctors. Moscow: Forte Print, 2012. 52 p. (In Russ.) Буторова Л.И. Холестероз желчного пузыря: патогенез, клиника, диагностика, принципы консервативной терапии: пособие для врачей. М.: Форте принт, 2012. 52 с. ISBN: 978-5-905757-04-4.
- Vakhrushev YaM, Gorbunov AYu, Tronina DV, et al. Cholelithiasis as a possible manifestation of systemic digestive diseases. *Therapeutic Archive.* 2015;87(2):54-8. (In Russ.) Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю., Сучкова Е.В. и др. Желчнокаменная болезнь как возможное проявление системной патологии органов пищеварения. *Терапевтический архив.* 2015;87(2):54-8. doi:10.17116/terarkh201587254-58.
- Polunina TE. Cholestasis: algorithms for diagnosis and treatment. *Academy of medicine and sports.* 2021;2(4):28-36. (In Russ.) Полунина Т.Е. Холестаз: алгоритмы диагностики и лечения. *Академия медицины и спорта.* 2021;2(4):28-36. doi:10.15829/2712-7567-2021-43.
- Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiologists on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Second revision. ed. by I.E. Chazova. *Practical Medicine.* 2010;5(44):81-101. (In Russ.) Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. под ред. И.Е. Чазовой. *Практическая медицина.* 2010;5(44):81-101.

24. Baratta F, Pastori D, Angelico F et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis Associated With Increased Risk of Cardiovascular Events in a Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(10):2324-31.e4. doi:10.1016/j.cgh.2019.12.026.
25. Galeeva ZM, Gimaltdinova IA, Amirov NB. Nonalcoholic fatty liver disease and atherogenic dyslipidemia. What problems arise in cardiologist? *Bulletin of Modern Clinical Medicine.* 2014;7(1):55-9. (In Russ.) Галеева З.М., Гималетдинова И.А., Амиров Н.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени и атерогенная дислипидемия. Какие проблемы возникают у кардиолога? *Вестник современной клинической медицины.* 2014;7(1):55-9.
26. Wu Sh, Wu F, Ding Y, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;16:6:33386. doi:10.1038/srep33386.
27. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, et al. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut.* 2013;62:146-58. doi:10.1136/gutjnl-2011-301805.
28. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464:59-65.
29. Chen D, Yang Z, Chen X, et al. Effect of lactobacillus rhamnosus hsrlym 1301 on the gut microbiota and lipid metabolism in rats fed a high-fat diet. *J Microbiol Biotechnol.* 2015;25(5):687-95. doi:10.4014/jmb.1409.09085.
30. Parasar B, Zhou H, Xiao X, et al. Chemoproteomic Profiling of Gut Microbiota-Associated Bile Salt Hydrolase Activity. 2019;5(5):867-73. doi:10.1021/acscentsci.9b00147.
31. Lye H-S, Kato T, Low W-Y, et al. Lactobacillus fermentum FTDC 8312 combats hypercholesterolemia via alteration of gut microbiota. *Journal of Biotechnology.* 2017;262:75-83. doi:10.1016/j.jbiotec.2017.09.007.
32. Öner Ö, Aslim B, Aydaş SB. Mechanisms of cholesterol-lowering effects of lactobacilli and bifidobacteria strains as potential probiotics with their bsh gene analysis. 2014;24(1):12-8. doi:10.1159/000354316.
33. Costabile A, Buttarazzi I, Kolida S, et al. An in vivo assessment of the cholesterol-lowering efficacy of lactobacillus plantarum ECGC 13110402 in normal to mildly hypercholesterolaemic adults. *PLoS One.* 2017;12(12):e0187964. doi:10.1371/journal.pone.0187964.
34. Baars A, Oosting A, Lohuis M, et al. Sex differences in lipid metabolism are affected by presence of the gut microbiota. *Sci Rep.* 2018;8(1):13426. doi:10.1038/s41598-018-31695-w.
35. Heinken A, Ravcheev DA, Baldini F, et al. Systematic assessment of secondary bile acid metabolism in gut microbes reveals distinct metabolic capabilities in inflammatory bowel disease. *Microbiome.* 2019;7(1):75. doi:10.1186/s40168-019-0689-3.
36. Sayin SI, Wahlström A, Felin J, et al. Gutmicrobiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-betamuricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab.* 2013;17(2):22535. doi:10.1016/j.cmet.2013.01.003.
37. Khavkin AI, Volynets GV, Nikitin AV. Interrelation of intestinal microbiome and metabolism of bile acids. *Voprosy prakticheskaya pediatriya.* 2020;15(1):53-60. (In Russ.) Хавкин А.И., Вольнец Г.В., Никитин А.В. Взаимосвязь кишечного микробиома и метаболизма желчных кислот. *Вопросы практической педиатрии.* 2020;15(1):53-60. doi:10.20953/1817-7646-2020-1-53-60.
38. Gargari G, Deon V, Taverniti V, et al. Evidence of dysbiosis in the intestinal microbial ecosystem of children and adolescents with primary hyperlipidemia and the potential role of regular hazelnut intake. *FEMS. Microbiol Ecol.* 2018;94:fiy045. doi:10.1093/femsec/fiy045.
39. Moreno-Indias I, Sánchez-Alcoholado L, Pérez-Martínez P, et al. Red wine polyphenols modulate fecal microbiota and reduce markers of the metabolic syndrome in obese patients. *Food Funct.* 2016;7:1775-87. doi:10.1039/c5fo00886g.
40. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell.* 2016;165:1332-45. doi:10.1016/j.cell.2016.05.041.
41. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Investig.* 2019;129:4050-7. doi:10.1172/JCI129194.
42. Kaska L, Sledzinski T, Chomiczewska A, et al. Improved glucose metabolism following bariatric surgery is associated with increased circulating bile acid concentrations and remodeling of the gut microbiome. *World J Gastroenterol.* 2016;22:8698-719. doi:10.3748/wjg.v22.i39.8698.
43. Cariou B, van Harmelen K, Duran-Sandoval D, et al. The farnesoid X receptor modulates adiposity and peripheral insulin sensitivity in mice. *J Biol Chem.* 2006;281:11039-49. doi:10.1074/jbc.M510258200.
44. Langhi C, Le May C, Kourimate S, et al. Activation of the farnesoid X receptor represses PCSK9 expression in human hepatocytes. *FEBS. Lett.* 2008;582:949-55. doi:10.1016/j.febslet.2008.02.038.
45. Baranovsky AY, Raikhelson KL, Semenov NV, et al. Principles of treatment of cholestatic liver diseases. The attending physician. 2012;(07):43-50. (In Russ.) Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Семенов Н.В. и др. Принципы лечения холестатических заболеваний печени. *Лечащий врач.* 2012;(07):43-50.
46. Hilscher MB, Kamath PS, Eaton JE. Cholestatic Liver Diseases: A Primer for Generalists and Subspecialists. 2020 Mayo Foundation for Medical Education and Research. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(10):2263-79. doi:10.1016/j.mayocp.2020.01.015.
47. Drapkina OM, Bueverova EL. Ursodeoxycholic acid: therapeutic niche in the internist's practice. *Therapeutic Archive.* 2015;87(4):84-90. (In Russ.) Драпкина О.М., Буверова Е.Л. Урсодезоксихолевая кислота: терапевтическая ниша в практике интерниста. *Терапевтический архив.* 2015;87(4):84-90. doi:10.17116/terarkh201587484-90.
48. Guarino MPL, Cocca S, Altomare A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol.* 2013;19(31):5029-34. doi:10.3748/wjg.v19.i31.5029.
49. Bode N, Grebe A, Kerksiek Ф, et al. Ursodeoxycholic acid impairs atherogenesis and promotes plaque regression by cholesterol crystal dissolution in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;478(1):356-62. doi:10.1016/j.bbrc.2016.07.047.
50. Nadinskaia M, Maevskaya M, Ivashkin V, et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2021;27(10):959-75. doi:10.3748/wjg.v27.i10.959.
51. Huang K, Liu C, Peng M, et al. Glycoursodeoxycholic Acid Ameliorates Atherosclerosis and Alters Gut Microbiota in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(7):e019820. doi:10.1161/JAHA.120.019820.
52. Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M, Sánchez-García A, et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):88. doi:10.1186/s12944-019-1041-4.
53. Cabezas Gelabert R. Efecto del ácido ursodesoxicólico combinado con estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia: ensayo clínico prospectivo. *Rev Clin Esp.* 2004;204(12):632-5. doi:10.1016/s0014-2565(04)71566-0.
54. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Drozdova Lyu, et al. Study of the effect of ursodeoxycholic acid on the efficacy and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder and/or biliary tract diseases (RACURS study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(2):147-52. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2014;10(2):147-52. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-2-147-152.