



Обзор

Нарушение метаболизма желчных кислот при воспалительных заболеваниях кишечника

Кузнецова Д.А.¹ • Лапин С.В.¹ • Губонина И.В.²

Цель – обобщить современные представления о молекулярных механизмах синтеза и абсорбции желчных кислот (ЖК), нарушении их всасывания и рецептор-зависимой сигнализации, а также влиянии микробиоты кишечника на метаболизм ЖК при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК).

Основные положения. Мальабсорбция ЖК – один из значимых механизмов в развитии диарейного синдрома при ВЗК. Она может быть обусловлена различной патологией подвздошной кишки: терминальным илеитом, илеоколитом или илеоцекальной резекцией при болезни Крона и илеоанальным резервуаром при язвенном колите. Молекулярные механизмы нарушения всасывания ЖК при ВЗК связаны с дефектом захвата ЖК апикальным натрий-зависимым транспортером (англ. apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT), а также снижением экспрессии прегнанового (англ. pregnane X receptor, PXR) и фарнезоидного (англ. farnesoid X receptor, FXR) X рецепторов, активация глюкокортикоидами которых приводит к увеличению реабсорбции ЖК в подвздошной кишке и уменьшению хологенного компонента диареи. Метаболический профиль люминальных ЖК при ВЗК характеризуется повышенным

содержанием конъюгированных и 3-ОН-сульфатированных ЖК и сниженной концентрацией вторичных ЖК. Уменьшение относительной численности семейств *Lachnospiraceae* и *Oscillospiraceae* у пациентов с ВЗК приводит к снижению эффективности микробной биотрансформации ЖК. Изменение метаболического профиля ЖК при ВЗК влияет на микробиоту кишечника, а нарушение взаимодействия с FXR, PXR, G-белок-связанным мембранным рецептором ЖК (англ. G protein-coupled bile acid receptor 1, GPBAR1), ретиноид-связанными орфанными рецепторами (англ. retinoid-related orphan receptors, RORs) и рецептором витамина D (англ. vitamin D receptor, VDR) обуславливает провоспалительный ответ и повышение проницаемости кишечника, бактериальную транслокацию и прогрессирование ВЗК. Метаболизм ЖК при первичном склерозирующем холангите (ПСХ), ассоциированном с ВЗК (ПСХ-ВЗК), характеризуется существенным снижением люминального пула ЖК, а состав микробиоты – увеличением относительного количества рода *Fusobacterium* и *Ruminococcus*, и уменьшением – *Veillonella*, *Dorea*, *Blautia*, *Lachnospira* и *Roseburia*.

Заключение. Нарушение синергического взаимодействия ЖК и микробиоты кишечника

приводит к нарушению лиганд-рецепторного взаимодействия и метаболической трансформации ЖК, что способствует активации иммунной системы, формированию порочного круга хронического воспаления и прогрессированию ВЗК. Дальнейшее изучение взаимовлияния микробиоты кишечника, метаболизма и рецепторной сигнализации ЖК может способствовать разработке новых методов диагностики и лечения ВЗК.

Ключевые слова: желчные кислоты, метаболизм желчных кислот, мальабсорбция желчных кислот, микробиота кишечника, FXR, GPBAR1, PXR, RORγt, VDR, воспалительные заболевания кишечника

Для цитирования: Кузнецова ДА, Лапин СВ, Губонина ИВ. Нарушение метаболизма желчных кислот при воспалительных заболеваниях кишечника. Альманах клинической медицины. 2023;51(1):1–13. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-007.

Поступила 04.04.2023; доработана 21.04.2023; принята к публикации 24.04.2023; опубликована онлайн 10.05.2023

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включая болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), представляют собой группу хронических иммуноопосредованных расстройств желудочно-кишечного тракта у генетически предрасположенных лиц [1]. Дисбиотические изменения кишечника признаны одним из основных факторов нарушения регуляции кишечного иммунитета при ВЗК, однако химические медиаторы, опосредующие взаимодействие микробиоты кишечника и иммунной системы хозяина, полностью еще не определены [2]. Как важный класс метаболитов, желчные кислоты (ЖК) не только известны своей ролью в переваривании пищевых липидов, но и представляют собой семейство биологически активных молекул, нарушение обмена

и рецептор-зависимой передачи сигналов которых связано с развитием метаболических и воспалительных заболеваний, включая ВЗК [3]. Мальабсорбция ЖК, обусловленная воспалительным повреждением слизистой оболочки и/или резекцией кишечника, – один из важных, но часто игнорируемых симптомов ВЗК [4]. Кроме того, нарушение взаимодействия ЖК и микробиоты кишечника приводит к дисбиозу, нарушению метаболической трансформации и состава люминального пула ЖК, что способствует активации иммунной системы и формированию порочного круга хронического воспаления при ВЗК. По этой причине ЖК и активируемые ими рецепторы представляют собой потенциальную терапевтическую мишень для разработки новых методов лечения ВЗК [5].



В настоящем обзоре отражены современные представления о молекулярных механизмах синтеза и абсорбции ЖК, нарушении их всасывания и лиганд-рецепторного взаимодействия, а также влиянии дисбиоза кишечника на метаболизм ЖК при ВЗК. Для раскрытия темы был осуществлен поиск, отбор и анализ систематических обзоров, метаанализов и оригинальных статей в международных и отечественных электронных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и E-library с использованием следующих ключевых слов: “bile acids”, “metabolism”, “bile acid malabsorption”, “gut microbiota”, “inflammatory bowel diseases”, «желчные кислоты», «метаболизм», «мальабсорбция желчных кислот», «кишечная микробиота», «воспалительные заболевания кишечника». Заданная глубина поиска библиографических источников – период с 1967 по 2023 г.

Основные функции и метаболизм желчных кислот

Желчные кислоты – стероидные монокарбоновые кислоты, производные холановой кислоты, которые входят в состав желчи и представляют собой конечный продукт метаболизма холестерина. Наличие липофильного кольца, гидроксильных и карбоксильных групп в молекулах ЖК придает им выраженные детергентные свойства для образования мицелл, эмульгирования и абсорбции пищевых жиров, растворения холестерина и всасывания жирорастворимых витаминов в кишечнике. Выступая в роли сигнальных молекул, ЖК регулируют собственный синтез, конъюгацию и детоксикацию, участвуют в метаболизме глюкозы, липидов, холестерина и лекарственных препаратов, а также способствуют нормальному функционированию кишечной микробиоты [6, 7].

Синтез первичных ЖК может осуществляться классическим (нейтральным) и альтернативным (кислотным) путем. Классический путь отвечает за синтез около 90% первичных ЖК, происходит исключительно в гепатоцитах, катализируется холестерином-7 α -гидроксилазой (CYP7A1) и приводит к образованию холевой (ХК) и хенодесоксихолевой (ХДХК) кислот. Альтернативный путь синтеза вносит вклад не более 30% в общий пул первичных ЖК, инициируется стерол-27-гидроксилазой, его основным продуктом является ХДХК [8].

В гепатоцитах ХК и ХДХК амидируются глицином или таурином с образованием конъюгированных солей ЖК. Сульфатирование первичных ЖК происходит в 3-ОН-положении посредством сульфотрансферазы (SULT2A1) с образованием сульфатов конъюгированных

Кузнецова Дарья Александровна – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-354X> ✉ 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация. E-mail: lariwar@mail.ru

Лапин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>. E-mail: svlapin@mail.ru

Губонина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доцент, доцент 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей)²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>. E-mail: giv70@bk.ru

и неамидированных ЖК. Реакции конъюгирования и сульфатирования способствуют детоксикации ЖК, увеличивают их растворимость, минимизируют пассивную абсорбцию в кишечнике и повышают устойчивость к расщеплению ферментами поджелудочной железы. После синтеза в гепатоцитах конъюгированные и сульфатированные ЖК выводятся в желчные капилляры при помощи экспортирующей помпы ЖК (англ. bile salt export pump, BSEP) и белка 2-го типа, связанного с множественной лекарственной устойчивостью, (англ. multiple drug resistance protein 2, MRP2) соответственно [9]. Билирные ЖК накапливаются в желчном пузыре и секреторируются в двенадцатиперстную кишку после приема пищи. В просвете тонкой кишки ЖК образуют смешанные мицеллы с пищевыми жирами, моноацилглицеринами и жирными кислотами, которые увеличивают площадь поверхности липидов, способствуя перевариванию панкреатическими липазами и абсорбции на мембране щеточной каймы тонкого кишечника [10].

В физиологических условиях 90–95% ЖК подвергается обратному всасыванию. Пассивное всасывание неконъюгированных и небольшой фракции конъюгированных с глицином ЖК происходит по всей длине кишечника, тогда как сульфатированные ЖК не всасываются в тонкой кишке и в неизменном виде переходят в толстую кишку. Захват конъюгированных ЖК через апикальную мембрану энтероцитов требует присутствия переносчика, а именно апикального натрий-зависимого транспортера ЖК (англ. apical sodium dependent bile acid transporter, ASBT), расположенного в щеточной кайме микроворсинков дистального отдела подвздошной кишки (ПК) с незначительной экспрессией в толстой кишке. Реабсорбированные первичные ЖК от апикальной к базолатеральной мембране энтероцита перемещаются при помощи подвздошного протеина, связывающего ЖК (англ. ileal bile acid-binding protein, IBABP), затем транспортируются в портальную циркуляцию с помощью гетеродимерного транспортера OST α / β (англ. organic solute transporter alpha-beta), после чего возвращаются в печень. Посредством синусоидального полипептида, транспортирующего таурохолат натрия, (англ. sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP) и органического анион-транспортирующего полипептида (англ. organic anion-transporting polypeptid, OATP) реабсорбированные ЖК попадают в гепатоциты и при помощи BSEP/MRP2 повторно секреторируются в желчные капилляры (рис. 1) [11].

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Российская Федерация

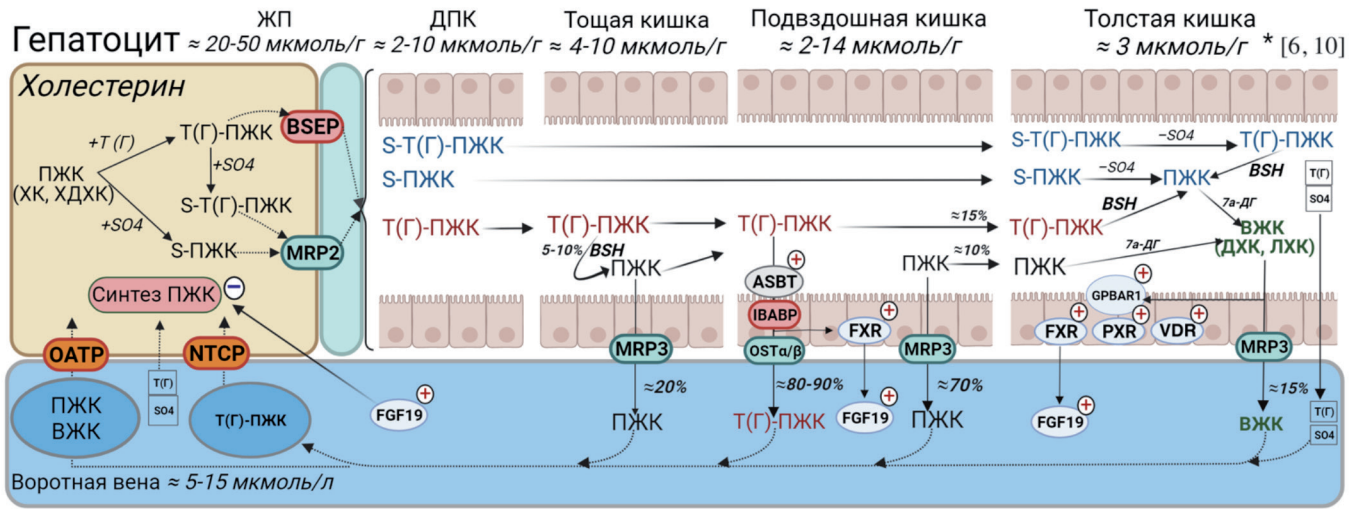


Рис. 1. Метаболизм желчных кислот (ЖК) в норме; 7- α -ДГ – 7- α -дегидроксилаза, ЖП – желчные протоки, Т(Г) – таурин (глицин), FGF19 (англ. fibroblast growth factor 19) – фактор роста фибробластов 19, FXR (англ. farnesoid X receptor) – фарнезоидный X рецептор, GPBAR1 (G protein-coupled bile acid receptor 1) – G-белок-связанный мембранный рецептор ЖК, MRP3 (multiple drug resistance protein 3) – белок 3-го типа, связанный с множественной лекарственной устойчивостью, PXR (англ. pregnane X receptor) – прегнановый X рецептор, VDR (англ. vitamin D receptor) – рецептор витамина D; * значения концентраций общих ЖК

Примечание: Синтез первичных желчных кислот (ПЖК) – холевой (ХК) и хенодезоксихолевой (ХДХК) – происходит в гепатоците с образованием тауро (глико)-конъюгатов (Т(Г)-ПЖК) и сульфатированных ПЖК (S-ПЖК, S-Т(Г)-ПЖК). Затем ПЖК выводится в желчные капилляры при помощи помпы, экспортирующей ЖК (англ. bile salt export pump, BSEP), и белка 2-го типа, связанного с множественной лекарственной устойчивостью (англ. multiple drug resistance protein 2, MRP2). Билиарные ПЖК накапливаются в желчном пузыре и секретируются в двенадцатиперстную кишку (ДПК) после приема пищи. В дистальном отделе подвздошной кишки 90–95% Т(Г)-ПЖК подвергается обратному всасыванию посредством апикального натрий-зависимого транспортера ЖК (англ. apical sodium dependent bile acid transporter, ASBT), тогда как S-ПЖК и S-Т(Г)-ПЖК не всасываются и в неизменном виде переходят в толстую кишку. Посредством подвздошного протеина, связывающего ЖК (англ. ileal bile acid-binding protein, IBABP), реабсорбируемые ПЖК переносятся от апикальной к базолатеральной мембране энтероцита, гетеродимерного транспортера α/β (англ. organic solute transporter alpha-beta, OST α/β) – в портальную циркуляцию, синусоидального полипептида, транспортирующего таурохолат натрия (англ. sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP), и органического анион-транспортирующего полипептида (англ. organic anion-transporting polypeptide, OATP) – в гепатоциты и BSEP/MRP2 – повторно в желчные капилляры. Около 5% ПЖК не абсорбируются в подвздошной кишке, подвергаются деконъюгации бактериальными гидролазами (англ. bile salt hydrolase, BSH) и 7 α -дегидроксилированию с образованием вторичных желчных кислот (ВЖК) – дезоксихолевой (ДХК) и литохолевой (ЛХК), которые частично абсорбируются в толстой кишке (остальная часть экскретируется с калом). S-ПЖК, S-Т(Г)-ПЖК десульфатируются в толстой кишке и также претерпевают бактериальную трансформацию с образованием ВЖК

Около 5% первичных ЖК не абсорбируются в ПК, подвергаются многоступенчатой биотрансформации кишечной микробиотой, включая реакции деконъюгации бактериальными гидролазами солей ЖК (англ. bile salt hydrolase, BSH), 7 α -дегидроксилирования и эпимеризации с образованием вторичных ЖК – гидрофобных дезоксихолевой (ДХК) и литохолевой (ЛХК) кислот, а также гидрофильной урсодезоксихолевой кислоты (УДХК, эпимер 7 β -ДХК). ДХК и в меньшей степени ЛХК частично пассивно абсорбируются в толстой кишке, остальная часть экскретируется с калом. 3-ОН-сульфатированные конъюгированные и неамидированные ЖК десульфатируются в толстой кишке и также претерпевают бактериальную трансформацию с образованием вторичных ЖК. Обратно в печень поступает комплекс, состоящий из свободных и конъюгированных ЖК, вторичных, окси- и β -гидроксилированных ЖК (см. рис. 1) [6, 7].

Клеточные рецепторы и сигнализация желчных кислот

Первичные и вторичные ЖК были идентифицированы как лиганды ядерных (FXR, PXR, VDR и ROR γ t) и связанных с G-белком рецепторов (GPBAR1), экспрессированных в различных клетках энтерогепатической и иммунной системы и известных под названием «рецепторы, активируемые желчной кислотой» [12].

Фарнезоидный X рецептор (англ. farnesoid X receptor, FXR) – ядерный рецептор, активируемый ЖК, экспрессируется в эпителиальных клетках кишечника и печени, макрофагах, моноцитах, дендритных клетках (ДК) и NKT-клетках. В энтероцитах человека наиболее эффективным лигандом FXR является ХДХК (тогда как β -мурихолевая кислота, производное ХДХК, специфичная для грызунов, действует как антагонист FXR), за которой с уменьшающейся аффинностью следуют ДХК, ЛХК и ХК. В энтероцитах FXR контролирует



поглощение и внутриклеточный транспорт ЖК, регулируя транскрипцию генов *ASBT* и *IBABP*, а также базолатеральный отток ЖК. Активация кишечного FXR вызывает поляризацию макрофагов M2 и Treg в сторону противовоспалительного фенотипа, повышая продукцию IL-10, и ингибирует активацию ДК, врожденных лимфоидных клеток 3-го типа (англ. type 3 innate lymphoid cells, ILC3) и Th17 за счет снижения продукции провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF- α и IL-17). Показано, что активация FXR играет решающую роль в предотвращении синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) дистального отдела тонкой кишки и поддержании целостности кишечного эпителия [13].

G-белок-связанный мембранный рецептор ЖК (англ. G protein-coupled bile acid receptor, GPBAR1) экспрессируется в энтероэндокринных L-клетках кишечника, клетках Купфера, холангиоцитах, бурой жировой ткани, скелетных мышцах, макрофагах и моноцитах. Гидрофобные вторичные ЖК, включая ДХК и ЛХК, являются агонистами GPBAR1 и обладают выраженными провоспалительными свойствами за счет ингибирования активности NLRP3-инфламмосомы или стимуляции поляризации макрофагов M2 в сторону противовоспалительного фенотипа [2].

Прегнанный X рецептор (англ. pregnane X receptor, PXR) экспрессируется в гепатоцитах и эпителиальных клетках кишечника, активация которого способствует транскрипции CYP3A, участвующего в метаболизме и детоксикации ЖК и ксенобиотиков, и подавляет синтез ЖК, ингибируя транскрипцию CYP7A. Активация PXR оказывает выраженное цитопротективное и противовоспалительное воздействие на эпителиальные клетки кишечника, а также регулирует структуру микробиоты кишечника и люминального пула ЖК. При этом микробиота кишечника, напротив, может модулировать PXR посредством продукции ЛХК и бактериального метаболита индол-3-пропионовой кислоты (лиганд PXR) [14, 15].

Ретиноид-связанные орфанные рецепторы (англ. retinoid-related orphan receptors, RORs) – семейство ядерных рецепторов: ROR α , - β и - γ , из которых ROR γ генерирует две разные изоформы: ROR γ 1 и ROR γ 2, кодируемые геном *RORC*. В то время как ROR γ 1 регулирует транскрипцию циркадных и метаболических генов в жировой ткани и печени, экспрессия ROR γ 2 представлена в Th17-клетках, ILC и $\gamma\delta$ -Т-клетках. В кишечнике ROR γ 2 необходим для поддержания гомеостаза симбиотической микробиоты [16]. Вторичные ЖК, такие как 3-оксо-ЛХК и изо-ЛХК, подавляют функцию клеток Th17 путем ингибирования ROR γ 2 [17].

Рецептор витамина D (англ. vitamin D receptor, VDR) экспрессируется во многих тканях, включая остеобласты, почечные клетки и энтероциты, активируется 1,25-дигидроксивитамином D и участвует в модуляции метаболических и иммунологических процессов. В 2002 г. кишечный VDR был идентифицирован как ядерный рецептор, который активируется ЛХК [18]. Как и PXR, связывание ЛХК с VDR способствует транскрипции ферментов CYP3A, которые метаболизируют ЖК и другие токсины. VDR был определен как ген восприимчивости к ВЗК, нуклеотидные полиморфизмы которого влияют на микробиоту кишечника и метаболизм ЖК [19].

Нарушение метаболизма и рецептор-зависимой сигнализации ЖК, обусловленное дефектами абсорбции и дисбиозом кишечника, вносит вклад в развитие метаболических и воспалительных заболеваний энтерогепатической системы, включая ожирение, неалкогольную жировую болезнь печени, первичный билиарный цирроз, сахарный диабет 1-го типа, синдром раздраженного кишечника [8], что требует отдельного обсуждения и выходит за рамки настоящего обзора.

Метаболизм желчных кислот при воспалительных заболеваниях кишечника

Нарушение всасывания желчных кислот в патогенезе диареи при воспалительных заболеваниях кишечника

Диарейный синдром – характерный признак ВЗК, который встречается почти в 80% случаев [20]. Этиопатогенез диареи при ВЗК включает в себя множество факторов и по сути служит результатом воспалительного повреждения слизистой оболочки кишечника, что приводит к повышению проницаемости кишечного барьера, нарушению всасывания/секреции воды и электролитов, а также дефекту специфических транспортных механизмов в кишечнике, включая абсорбцию ЖК. Наличие воспалительного процесса или резекции ПК уменьшает или устраняет зону всасывания ЖК, в результате чего их большое количество попадает в толстую кишку, что, в свою очередь, приводит к развитию мальабсорбции ЖК 1-го типа (рис. 2). Повышенные концентрации ЖК в толстой кишке обладают цитотоксическим эффектом, ускоряют продвижение каловых масс и усиливают позывы к дефекации [8]. Кроме того, при повреждении эпителиального барьера толстой кишки ХДХК и ДХК, достигая базолатеральной мембраны колоноцитов, индуцируют активность циклического аденозинмонофосфата и секрецию Cl⁻, что приводит к развитию секреторного типа диареи (основная характеристика хологенной диареи) [21]. Золотым стандартом

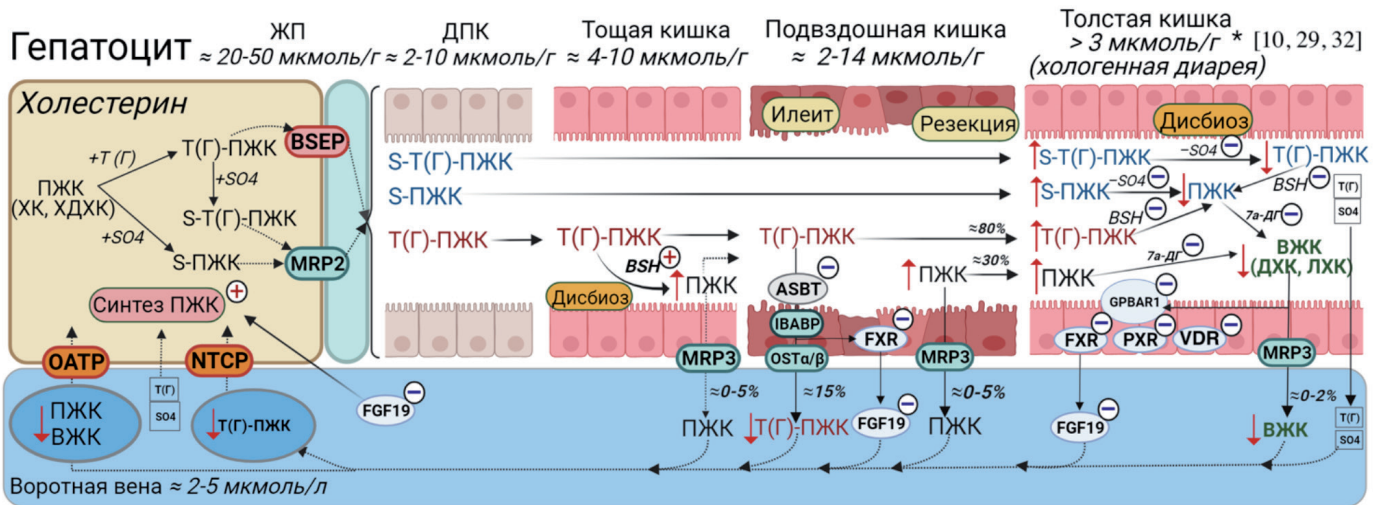


Рис. 2. Метаболизм желчных кислот (ЖК) при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК); 7- α -ДГ – 7- α -дегидроксилаза, ВЗК – вторичные желчные кислоты, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ДХК – дезоксихолевая кислота, ЖП – желчные протоки, ЛХК – литохолевая кислота, Т(Г) – таурин (глицин), Т(Г)-ПЖК – тауро(глико)-конъюгаты первичных желчных кислот, ПЖК – первичные желчные кислоты, ХДХК – хенодезоксихолевая кислота, ХК – холевая кислота, ASBT (англ. apical sodium dependent bile acid transporter) – апикальный натрий-зависимый транспортер ЖК, BSEP (англ. bile salt export pump) – помпа, экспортирующая ЖК, BSH (англ. bile salt hydrolase) – бактериальные гидролазы, FGF19 (англ. fibroblast growth factor 19) – фактор роста фибробластов 19, FXR (англ. farnesoid X receptor) – фарнезоидный X рецептор, GPBAR1 (англ. G protein-coupled bile acid receptor 1) – G-белок-связанный мембранный рецептор ЖК, IBABP (англ. ileal bile acid-binding protein) – подвздошный протеин, связывающий ЖК, MRP2 (англ. multiple drug resistance protein 2) – белок 2-го типа, связанный с множественной лекарственной устойчивостью, MRP3 (англ. multiple drug resistance protein 3) – белок 3-го типа, связанный с множественной лекарственной устойчивостью, NTCP (англ. sodium taurocholate cotransporting polypeptide) – синусоидальный полипептид, транспортирующий таурохолат натрия, OATP (англ. organic anion-transporting polypeptide) – органический анион-транспортирующий полипептид, OST α/β (англ. organic solute transporter alpha-beta) – гетеродимерный транспортер α/β , PXR (англ. pregnane X receptor) – прегнанный X рецептор, S-ПЖК – сульфатированные ПЖК, S-Т(Г)-ПЖК – сульфатированные тауро (глико)-конъюгаты ПЖК, VDR (англ. vitamin D receptor) – рецептор витамина D; * значения концентраций общих ЖК

Примечание: при ВЗК за счет дисбиотической микробиоты (синдром избыточного бактериального роста, СИБР) в тощей кишке часть пула Т(Г)-ПЖК претерпевает преждевременное и усиленное деконъюгирование BSH, в результате чего повышенное количество токсичных неконъюгированных ПЖК попадает в подвздошную кишку; часть Т(Г)-ПЖК, не подвергаясь воздействию СИБР, поступающая в подвздошную кишку, вследствие снижения экспрессии ASBT (илеит, резекция) не абсорбируется илеоцитами, и повышенное содержание люминальных конъюгированных, неконъюгированных и неизмененного количества сульфатированных ПЖК попадает в толстую кишку. Дисбиоз микробиоты толстой кишки при ВЗК приводит к снижению деконъюгации и 7 α -дегидроксилирования ПЖК, в результате чего не происходит их эффективной микробной трансформации во ВЗК и увеличивается внутрипросветная концентрация конъюгированных и неконъюгированных ПЖК, что приводит к развитию хологенной диареи. Сульфатированные ПЖК также вследствие дисбиоза эффективно не проходят реакцию десульфатирования и в большом количестве экскретируются с калом. Снижение образования ВЗК приводит к недостаточной активации GPBAR1, FXR, PXR и VDR, что, в свою очередь, вызывает нарушение иммунного гомеостаза кишечника, прогрессирование дисбиоза и воспаления при ВЗК

диагностики мальабсорбции ЖК признается тест с таурин-75-селен-гомохолевой кислотой (SeHCAT, в России недоступен для использования), также могут применяться ^{14}C -гликохолатный дыхательный тест, определение сыровоточных уровней 7 α С4 (7 α -гидрокси-4-холестен-3-она) и FGF-19, содержания ЖК в кале [22].

Мальабсорбция ЖК при БК была впервые описана в 1967 г. А.Ф. Hofmann у пациентов, перенесших резекцию ПК [23]. Удаление части ПК значительно сокращает время прохождения ЖК и препятствует их адекватному всасыванию. При длине резецированного участка менее 100 см возникает значительная потеря ЖК, в то время как при длине более 100 см наблюдается существенное снижение интрадуоденального пула ЖК, нарушение всасывания жиров и развитие стеатореи [4, 24]. Важно

отметить, что стеаторея при мальабсорбции ЖК у пациентов с ВЗК может возникать на фоне СИБР, вызывая преждевременное и усиленное деконъюгирование первичных ЖК, нарушая их способность образовывать мицеллы с пищевыми липидами [4].

При поражении дистального отдела ПК, где нарушается активная реабсорбция конъюгированных ЖК, возникает тяжелая мальабсорбция ЖК, тогда как при локализации БК только в толстой кишке нарушения всасывания ЖК не происходит. Исследование М. Camilleri и соавт. продемонстрировало, что 50% пациентов с БК с терминальным илеитом или резекцией ПК имели высокий уровень сыровоточного маркера 7 α С4, тесно связанного с фекальной потерей ЖК, по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы (622,1, 955,1 и 125,1 нг/мл соответственно) [25]. Аналогичным



образом, повышенный уровень $7\alpha\text{C}_4$ отмечался у 23% детей с БК, из которых 70% были с хронической диареей и только 15% – без нарушений стула [26]. В исследовании R. Battat и соавт. также было показано, что практически у всех пациентов с БК с диареей, но с низким уровнем активности заболевания, отмечался повышенный уровень сывороточного $7\alpha\text{C}_4$, что позволяет предположить: мальабсорбция ЖК, не связанная с воспалением в кишечнике, может служить основной причиной диареи у этих пациентов. Авторы отметили, что пороговая концентрация сывороточного $7\alpha\text{C}_4$ более 48,3 нг/мл определяет пациентов с диареей, обусловленной мальабсорбцией ЖК [27]. В работе M. Lenisek и соавт. было показано, что у пациентов с БК толстой кишки содержание сывороточного $7\alpha\text{C}_4$ не отличалось от здоровых лиц контроля, у пациентов с терминальным илеитом без хирургического лечения было в 2 раза выше по сравнению с контролем, в то время как у пациентов с БК, перенесших умеренную и обширную (более 70 см) резекцию дистального отдела ПК, соответственно, в 5 или 20 раз выше. Напротив, концентрация FGF19 была ниже у пациентов с БК и мальабсорбцией ЖК по сравнению с пациентами без нарушений всасывания ЖК, так как уровни FGF19 в сыворотке обратно пропорциональны уровням $7\alpha\text{C}_4$ [28].

Результаты исследования профиля ЖК у пациентов с БК показали повышенное содержание конъюгированных и сниженную концентрацию вторичных ЖК в кале пациентов с терминальным илеитом и илеоколитом [29]. Снижение фекальной концентрации ЖК у пациентов с ВЗК коррелировало с высоким уровнем воспалительной активности в кишечнике [30]. В исследовании N.S. Ding и соавт. было показано, что пациенты с БК с более высоким уровнем сывороточной ДХК имеют более эффективный ответ на анти-ФНО-терапию по сравнению с пациентами с БК с низким уровнем ДХК и высокими концентрациями первичных ЖК (ХК и ХДХК) в крови [31]. Кроме того, в кале пациентов с активной БК было обнаружено гораздо более высокое содержание 3-ОН-сульфатированных ЖК по сравнению с пациентами в стадии ремиссии и здоровыми лицами контрольной группы [32].

Согласно результатам исследования T.A. Mietinen, диарея у пациентов с ЯК была обусловлена только снижением абсорбции и повышенной потерей воды и электролитов через поврежденную слизистую толстой кишки, но не мальабсорбцией ЖК [33]. В этом же исследовании применение холестирамина не оказало положительного воздействия на общее состояние и диарейный синдром, подтверждая тем самым, что ЖК не играют роли в патогенезе

диареи ЯК, так как заболевание ограничивается толстой кишкой. Однако мальабсорбция ЖК была продемонстрирована у пациентов с ЯК, перенесших проктоколэктомию с формированием илеоанального резервуарного анастомоза, при котором повышается скорость кишечного транзита, снижается площадь всасывающей поверхности ПК и, как следствие, процент реабсорбции ЖК (77,1% против 94,1% здоровых лиц контрольной группы). Кроме того, у этих пациентов отмечалось увеличение экскреции ХК и ХДХК, как следствие сниженной реабсорбции, с заметным уменьшением доли ДХК и ЛХК [34].

Результаты исследований за последние 15 лет демонстрируют, что нарушение захвата ЖК переносчиком ASBT служит наиболее вероятной причиной мальабсорбции ЖК при БК (см. рис. 2). Потеря ASBT при БК обусловлена удалением или разрушением абсорбирующих клеток в дистальном отделе ПК. Исследование J. Jahnle и соавт. показало снижение на 36% экспрессии мРНК ASBT в биоптатах ПК у пациентов с БК как при активном илеите, так и в стадии ремиссии, что позволяет предположить потенциальный механизм мальабсорбции ЖК и диареи вне зависимости от активности заболевания [35]. D. Jung и соавт. установили, что у 69% пациентов с БК отмечается значительное снижение экспрессии ASBT [36]. При этом показано, что активация гена ASBT происходила путем прямого связывания дексаметазона и будесонида с рецепторами глюкокортикоидов в промоторной области гена. Поэтому положительный эффект гормонального лечения БК может быть связан не только с подавлением воспаления слизистой оболочки кишечника, но и с увеличением всасывания ЖК за счет индукции экспрессии ASBT и уменьшением хологенного компонента диареи.

У пациентов с ЯК в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки было отмечено снижение синтеза мРНК других транспортеров ЖК, включая MRP3, MRP4, OST α/β , а также ядерных рецепторов PXR и VDR. При этом подавление экспрессии переносчиков и ядерных рецепторов ЖК было значительным при тотальном поражении толстой кишки, особенно во время обострения, но не при левосторонней локализации ЯК [2].

C.M. Dekaney и соавт. было сделано интересное наблюдение, показывающее появление ASBT, IBABP и OST α/β в толстой кишке после илеоцекальной резекции у мышей [37]. Авторы предположили, что аномальная экспрессия транспортеров ЖК может выполнять адаптивную функцию, защищая слизистую толстой кишки от высоких уровней люминальных ЖК в результате резекции ПК.



Рецепторы желчных кислот и иммунный ответ слизистой оболочки кишечника при воспалительных заболеваниях кишечника

Согласно результатам экспериментальных и клинических исследований метаболизма ЖК при ВЗК, биологические эффекты каждой конкретной ЖК зависят от степени гидрофильности, концентрации и продолжительности воздействия ЖК на слизистую оболочку кишечника, эффективности их абсорбции и рецепторного взаимодействия, локализации очага воспаления в кишечнике и, наконец, видовой принадлежности организма хозяина [38]. Соответственно, в зависимости от сочетания различных условий ЖК могут проявлять либо провоспалительные, либо противовоспалительные эффекты.

Показано, что у пациентов с ВЗК снижение реабсорбции первичных ЖК в терминальном отделе ПК приводит как к прямому цитотоксическому повреждению эпителия толстого кишечника за счет избыточной концентрации ХК и ХДХК, так и провоспалительному воздействию вследствие недостаточной активации FXR и PXR. Результаты исследования А. Wilson и соавт. продемонстрировали значительное снижение экспрессии PXR и FXR у пациентов с БК [39]. Значительное снижение экспрессии FXR в проксимальном отделе толстой кишки наблюдалось у пациентов с ЖК с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) – 24% против 56% пациентов с ЖК без ПСХ. При этом экспрессия FXR обратно коррелировала с прогрессированием колит-ассоциированной неоплазии с полной потерей экспрессии рецептора в 38, 50 и 88,5% случаев дисплазии низкой, высокой степени и колоректального рака соответственно [40]. В другом исследовании было показано, что снижение экспрессии гена FXR у женщин-носительниц минорного аллеля -1G>T (-1T) (rs56163822) ассоциировано с высоким риском проведения раннего хирургического лечения БК (отношение шансов 6,28; 95% доверительный интервал 3,62–10,90) [41]. У мышей с нокаутом гена FXR отмечалась легкая или умеренная клеточная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки, повышенная проницаемость кишечника, СИБР и высокая скорость бактериальной транслокации в брыжеечные лимфатические узлы [42]. Кроме того, у мышей FXR^{-/-} отмечалась повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов и тяжелое течение колита, вызванного 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой (ТНБС) и декстрансульфатом натрия (ДСН), в то время как применение лиганда FXR – обетихоловой кислоты (INT-747) подавляло экспрессию TNF- α , IL-1 β , IL-6 и значительно улучшало течение колита [43].

Установлено, что уменьшение содержания сывороточной ЛХК – основного агониста PXR – приводит к подавлению рецепторной сигнализации ЖК, что вызывает снижение активности детоксифицирующих ферментов (например, CYP3A4) и FGF-19. Клинически это может повлиять на оптимальную дозировку субстратных препаратов CYP3A4 (глюкокортикоидов) у пациентов с БК. Кроме того, сниженный уровень FGF-19 усиливает синтез ЖК в печени, приводя к дальнейшему увеличению люминальной концентрации первичных ЖК и усугублению хологенной диареи при БК [39]. Активация PXR рифаксиминем при ВЗК способствовала подавлению воспалительного сигнального пути NF- κ B, стимуляции p38 MAP-зависимой миграции эпителиальных клеток и заживлению слизистой оболочки кишечника [44]. В доклинических исследованиях мыши с дефицитом PXR были более восприимчивы к тяжелому колиту, тогда как активация PXR агонистами подавляла развитие воспаления в кишечнике [2, 45].

Снижение люминального пула вторичных ЖК также вносит вклад в подавление GPBAR1-зависимой сигнализации ЖК и прогрессирование ВЗК, поскольку ДХК и ЛХК являются основными лигандами GPBAR1 в толстой кишке. Результаты исследований S. Cirgiani и соавт. показали, что у мышей с нокаутом гена GPBAR1 возникает нарушение молекулярной структуры плотных межклеточных контактов кишечного эпителия с повышенной экспрессией и аномальным субклеточным распределением зонулина, что приводит к повышению кишечной проницаемости и развитию тяжелого колита [45]. Мыши с дефицитом GPBAR1 были более восприимчивы к ТНБС-индуцированному колиту, имели более высокую скорость транзита кишечного содержимого и частоту дефекаций по сравнению с мышами дикого типа, тогда как активация GPBAR1 синтетическим агонистом BAR501 вызывала сдвиг в фенотипе M1/M2 кишечных макрофагов и снижение уровней провоспалительных цитокинов [44]. Показано, что эндогенные ЖК – ДХК, ЛХК и агонист GPBAR1 – метилхолевая кислота (S-EMCA/INT-777) – могут активировать GPBAR1 и подавлять продукцию TNF- α и IL-12 в макрофагах, индуцированных комменсальными бактериальными антигенами и липополисахаридами при БК [46]. Кроме того, противовоспалительный эффект вторичных ЖК был продемонстрирован на модели хронического воспаления кишечника *in vitro* с использованием культур клеток Caco-2 и HT29-MTX-E12, в которой воздействие ДХК оказывало активирующее влияние на экспрессию генов-мишеней FXR,



а также приводило к восстановлению проницаемости кишечника [47].

На мышиной модели химически индуцированного колита было показано, что введение 3-оксо-ЛХК ингибировало дифференцировку Th17-клеток путем прямого связывания с ROR γ t и увеличивало дифференцировку Treg-клеток в собственной пластине кишечника, облегчая тем самым колит у мышей [12]. Установлено, что у пациентов с ВЗК экспрессия IL-17 была повышена в слизистой оболочке кишечника и сыворотке крови, а также коррелировала с увеличением экспрессии ROR γ t и количеством Th17-клеток, однако фармакологическое ингибирование ROR γ t секукинумабом – моноклональным антителом IL-17A – показало свою неэффективность в лечении пациентов с БК [48].

Желчные кислоты и кишечная микробиота при воспалительных заболеваниях кишечника

Результаты клинических и экспериментальных исследований убедительно свидетельствуют о ключевой роли дисбиоза кишечника в патогенезе иммуноопосредованного воспаления и прогрессировании ВЗК. Таксономический дисбиоз у пациентов с ВЗК характеризуется увеличением количества представителей филумов *Pseudomonadota* (семейств *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae* и *Neisseriaceae*) и *Fusobacteriota*, а также сокращением – *Bacillota* (семейства *Oscillospiraceae* и *Lachnospiraceae*) и *Bacteroidota* [49]. При этом изменения микробиоты у пациентов с БК более выражены и характеризуются уменьшением представленности семейств *Oscillospiraceae* и *Lachnospiraceae*, порядков *Erysipelotrichales*, *Bacteroidales*, *Clostridiales* и вида *Faecalibacterium prausnitzii* и повышением относительного количества бактерий семейств *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Veillonellaceae* и *Fusobacteriaceae*. У пациентов с ЯК было обнаружено снижение численности представителей кластера XIVa, *Butyricoccus*, *Agathobacter rectalis*, *F. prausnitzii* и *Roseburia hominis*, в то время как *Ruminococcus gnavus*, *Thomasclavelia ramosa* и *Escherichia coli* представлены в повышенном количестве [50]. Дисбиоз кишечника при ВЗК приводит к уменьшению микробного синтеза короткоцепочечных жирных кислот – ацетата, пропионата и бутирата, которые выступают в качестве метаболического субстрата эпителиальных клеток кишечника, индуцируют дифференцировку Treg-клеток, способствуют поддержанию барьерной функции и иммунного гомеостаза кишечника [51]. При ВЗК, воздействуя на макрофаги,

кишечная микробиота приводит к нарушению регуляции ILC3 и ILC1 и повышенной продукции провоспалительных цитокинов (IL-22, IL-17 и IFN- γ). В модели колита у мышей, колонизированных ВЗК-ассоциированной микробиотой, отмечалось увеличение количества Th17-клеток, IL-17 и IL-22, снижение количества Treg-клеток, IL-10 и TGF- β и развитие более тяжелого воспаления по сравнению с мышами, колонизированными кишечной микробиотой от здоровых доноров [52]. Кроме того, было показано, что в условиях острого воспаления микробиота кишечника посредством метилирования ДНК генов-хозяина приводит к усилению экспрессии генов, связанных с колитом и колоректальным раком генов, включая *API*, *FOSL2* и *FRA1* [53].

Микробиота кишечника в значительной степени регулирует метаболизм ЖК. Деконъюгация и дегидроксилирование первичных ЖК в дистальных отделах тонкой кишки и толстой кишке опосредованы бактериальными BSH, которыми обладают представители родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides* и *Enterococcus*, и бактериальными дегидроксилазами и гидроксистероиддегидрогеназами, характерными для кластерных XIVa (*Lachnospiraceae*, *Oscillospiraceae* и *Eubacteriaceae*). В отсутствие микробных трансформаций разнообразие пула ЖК уменьшается. Кроме того, микробиота кишечника может не только регулировать вторичный метаболизм ЖК, но и подавлять синтез первичных ЖК в печени посредством активации FXR в ПК [54]. В то же самое время ЖК способны модулировать бактериальный состав микробиоты кишечника. Например, первичные ЖК – холат, тауро- и гликохолат – могут стимулировать прорастание спор *Clostridioides difficile*, однако ХДХК обладает ингибирующим свойством на данный процесс. Вместе с тем вторичная ДХК подавляет рост как спор, так и вегетативных форм *C. difficile*. Установлено, что *C. scindens* способна превращать ХК в ДХК и строго ассоциирована с подавлением колонизации *C. difficile*. Однако на фоне применения цефалоспоринов происходит угнетение анаэробной популяции микроорганизмов и нарушение процессов синтеза вторичных ЖК, что способствует развитию инфекции *C. difficile* [55, 56].

Синергическое взаимодействие ЖК и кишечной микробиоты было подчеркнуто в патогенезе ВЗК [52]. Показано, что содержание представителей *Blautia coccoides*, *Clostridium leptum* и *F. prausnitzii* было значительно снижено у пациентов с ВЗК в стадии ремиссии и обострения, тогда как *Lactobacillus* и *E. coli* – повышено при активной форме заболеваний. При этом за счет уменьшения



численности клостридий и *F. prausnitzii* микробиота кишечника пациентов с ВЗК продемонстрировала нарушенную способность деконъюгировать и преобразовывать ЖК: доля конъюгированных и 3-ОН-сульфатированных ЖК в кале увеличилась, тогда как вторичных ЖК – уменьшилась [32]. S.R. Sinha и соавт. исследовали микробиоту кишечника и ЖК у пациентов с ЯК и семейным аденоматозным полипозом и обнаружили, что относительное количество бактерий семейства *Oscillospiraceae*, а также экспрессия генов бактериальных ферментов, активируемых ЖК, были значительно снижены при ЯК, чем при семейном аденоматозном полипозе. Метаболический профиль люминальных ЖК у пациентов с ЯК показал заметное снижение количества вторичных ЖК (ЛХК, ДХК) и повышение ХДХК, что позволило авторам сделать вывод о потере микробного метаболизма вторичных ЖК при ЯК [57]. В другом исследовании сообщалось, что концентрации ЛХК, ДХК и тауро-ЛХК были значительно снижены при ЯК по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы и достоверно связаны с представителями родов *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Butyricoccus* и *Clostridium*, тогда как уровни ХК, тауро-ХК, глико- и тауро-ХДХК были повышены и ассоциированы с *Enterococcus*, *Klebsiella* и *Streptococcus* [58]. Клинические испытания показали, что применение УДХК способствовало увеличению численности *F. prausnitzii* и уменьшению – *Ruminococcus gnavus*, а также снижению риска развития колоректальной аденомы у пациентов с ЯК [52].

Рецепторы, активируемые ЖК, и микробиота кишечника также имеют двунаправленное влияние друг на друга. Показано, что введение селективного нестероидного агониста FXR GW4064 мышам с перевязанным общим желчным протоком способствовало подавлению СИБР в дистальном отделе тонкой кишки, а также равномерному распределению окклюдина в межклеточных контактах энтероцитов [59], в то время как введение антагониста FXR – глицин- β -мурихолевой кислоты – приводило к снижению представленности семейств *Lachnospiraceae* и *Lactobacillaceae*, увеличению – *Bacteroidaceae*, *Erysipelotrichaceae* и *Streptococcaceae*, а также классов *Clostridia*, *Actinomycetes* и *Bacilli* [60]. Кроме того, на мышинной модели ВЗК было продемонстрировано, что введение лиганда FXR (INT-747) способствовало подавлению секреции TNF- α в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника, активации синтеза кателицидина и предотвращению развития колита [43].

В 2020 г. R.M. Gadaleta и соавт. провели исследование роли FGF19 и FXR в модуляции кишечной

микробиоты и воспаления. Установлено, что уровень FGF19 был значительно снижен у пациентов с БК с активной формой заболевания по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы. Введение мышам с нокаутом гена *FXR* синтетического аналога белка FGF19 (FGF19-M52) способствовало поддержанию целостности кишечного барьера, снижению количества провоспалительных цитокинов, а также нормализации микробиоты кишечника [61]. В другом исследовании агонист FXR фексарамин продемонстрировал способность восстанавливать активность сигнального пути FXR/FGF15 (аналог человеческого FGF19) и метаболизм ЖК у мышей с химически индуцированным колитом за счет увеличения количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты.

Микробиота кишечника может модулировать VDR, изменяя метаболизм ЖК, которые, в свою очередь, служат лигандами и регуляторами экспрессии VDR [52]. В модели ТНБС-индуцированного колита у мышей с делецией VDR было показано тяжелое воспаление кишечника с глубоким апоптозом колоноцитов и высокой проницаемостью кишечного барьера. Проникающие через слизистую оболочку кишечника бактерии индуцировали CD11b⁺ CD103⁺ ДК и Th1/Th17 иммунный ответ. Лечение ингибитором каспаз Q-VD-OPh снижало тяжесть колита, апоптоз клеток кишечника и ослабляло Th1/Th17 иммунный ответ, а истощение пула комменсальных бактерий кишечника антибактериальной терапией подавляло индукцию CD11b⁺ CD103⁺ ДК [62]. Показано, что аномальные клетки Панета и пониженный уровень лизоцима могут быть причиной дисбиоза и воспаления кишечника у нокаутных по гену VDR мышей, тогда как введение бутирата увеличивало экспрессию VDR и уменьшало тяжесть ДСН-индуцированного колита, демонстрируя тем самым двунаправленные эффекты между кишечной микробиотой и VDR в патогенезе ВЗК [63].

Отдельного внимания заслуживает влияние микробиоты кишечника и метаболизма ЖК при ПСХ, ассоциированном с ВЗК (ПСХ-ВЗК). Исследование J. Torres и соавт. показало значительное снижение общего пула ЖК в кале у пациентов с ПСХ-ВЗК по сравнению с пациентами только с ВЗК (167,2 мкмоль/л против 282,4 мкмоль/л соответственно, $p=0,021$). Пациенты с ПСХ-ВЗК продемонстрировали увеличение относительного количества представителей родов *Fusobacterium* и *Ruminococcus*, и уменьшение – *Veillonella*, *Dorea*, *Blautia*, *Lachnospira* и *Roseburia* [64]. Интересными представляются данные В.Р. Vaughn и соавт.,



показывающие, что пероральное введение ванкомицина пациентам с ПСХ-ВЗК резко снижало концентрацию вторичных ЖК (в основном ДХК) в кале, эффективно блокируя их превращение из первичных ЖК. Снижение вторичной продукции ЖК прекратилось в течение 3 недель после прекращения приема препарата. Кроме того, после введения ванкомицина у пациентов с ПСХ-ВЗК отмечалось увеличение представленности рода *Blautia*, которая оставалась на высоком уровне в течение нескольких недель после прекращения приема препарата [65]. Авторами отмечено, что поскольку первичные ЖК, такие как ХК, служат субстратом для рода *Blautia*, ванкомицин, вероятно, создал благоприятную среду для бактериального роста, что создает перспективы использования данного антибиотика в лечении ПСХ-ВЗК за счет воздействия на кишечную микробиоту и последующий вторичный метаболизм ЖК.

Заключение

Накапливающиеся результаты клинических и экспериментальных исследований убедительно подтверждают, что ЖК представляют собой важные биологически активные молекулы, нарушение молекулярных механизмов метаболизма

и рецепторного взаимодействия которых связано с развитием и прогрессированием ВЗК. Потеря ASBT при БК, обусловленная воспалительным разрушением абсорбирующих клеток или резекцией дистального отдела ПК, приводит к развитию мальабсорбции ЖК 1-го типа, клинически проявляющейся хологенной диареей. Вследствие нарушения состава люминального пула ЖК, а именно избыточного содержания первичных конъюгированных и сульфатированных ЖК и низкой концентрации вторичных ЖК, происходит подавление лиганд-рецепторного взаимодействия с FXR, PXR и GPBAR1 и усиление провоспалительного ответа слизистой оболочки при ВЗК. Нарушение синергического взаимодействия ЖК и микробиоты кишечника влечет за собой дисбиоз, снижение эффективности бактериальной трансформации и рецептор-зависимой сигнализации ЖК, что способствует повышению проницаемости кишечного барьера, активации иммунной системы и формированию порочного круга хронического воспаления при ВЗК. Вместе с тем по-прежнему необходимы дальнейшие исследования метаболического и микробного профиля ЖК при ВЗК, результаты которых могут стать основой для разработки новых патогенетически обоснованных методов диагностики и лечения. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Д.А. Кузнецова – концепция и дизайн статьи, сбор и анализ литературы по базам данных, обработка исходного материала, анализ

и интерпретация результатов, написание текста, создание рисунков; С.В. Лапин – концепция и дизайн статьи, переработка научного и интеллектуального содержания статьи, редактирование текста, оформление рисунков; И.В. Губонина – редактирование и утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Sánchez-Martínez H, Gonzalez-Granado JM. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1526. doi: 10.3390/ijms24021526.
2. Sun R, Xu C, Feng B, Gao X, Liu Z. Critical roles of bile acids in regulating intestinal mucosal immune responses. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211018098. doi: 10.1177/17562848211018098.
3. Kriaa A, Mariaule V, Jablaoui A, Rhimi S, Mkaouar H, Hernandez J, Korkmaz B, Lesner A, Maguin E, Aghdassi A, Rhimi M. Bile Acids: Key Players in Inflammatory Bowel Diseases? *Cells.* 2022;11(5):901. doi: 10.3390/cells11050901.
4. Vitek L. Bile acid malabsorption in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(2):476–483. doi: 10.1097/MIB.000000000000193.
5. Di Vincenzo F, Puca P, Lopetuso LR, Petito V, Masi L, Bartocci B, Murgiano M, De Felice M, Petronio L, Gasbarrini A, Scaldaferrì F. Bile Acid-Related Regulation of Mucosal Inflammation and Intestinal Motility: From Pathogenesis to Therapeutic Application in IBD and Microscopic Colitis. *Nutrients.* 2022;14(13):2664. doi: 10.3390/nu14132664.
6. Di Ciaula A, Garruti G, Lunardi Baccetto R, Molina-Molina E, Bonfrate L, Wang DQ, Portincasa P. Bile Acid Physiology. *Ann Hepatol.* 2017;16(Suppl 1:s3–s105):s4–s14. doi: 10.5604/01.3001.0010.5493.
7. Евсютина ЮВ, Ивашкин ВТ. Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(2):4–10. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-4-10. [Yevsyutina YuV, Ivashkin VT. [Metabolism of bile acids, liver diseases and microbiome]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(2):4–10. Russian. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-4-10.]
8. Ticho AL, Malhotra P, Dudeja PK, Gill RK, Alrefai WA. Intestinal Absorption of Bile Ac-



- ids in Health and Disease. *Compr Physiol*. 2019;10(1):21–56. doi: 10.1002/cphy.c190007.
9. Ananthanarayanan M, Balasubramanian N, Makishima M, Mangelsdorf DJ, Suchy FJ. Human bile salt export pump promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor. *J Biol Chem*. 2001;276(31):28857–28865. doi: 10.1074/jbc.M011610200.
 10. Northfield TC, McColl I. Postprandial concentrations of free and conjugated bile acids down the length of the normal human small intestine. *Gut*. 1973;14(7):513–518. doi: 10.1136/gut.14.7.513.
 11. Dawson PA, Hubbert M, Haywood J, Craddock AL, Zerangue N, Christian WV, Ballatori N. The heteromeric organic solute transporter alpha-beta, Ostalpha-Ostbeta, is an ileal basolateral bile acid transporter. *J Biol Chem*. 2005;280(8):6960–6968. doi: 10.1074/jbc.M412752200.
 12. Biagioli M, Marchianò S, Carino A, Di Giorgio C, Santucci L, Distrutti E, Fiorucci S. Bile Acids Activated Receptors in Inflammatory Bowel Disease. *Cells*. 2021;10(6):1281. doi: 10.3390/cells10061281.
 13. Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, Peng L, Zhao G, Downes M, Yu RT, Shelton JM, Richardson JA, Repa JJ, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(10):3920–3925. doi: 10.1073/pnas.0509592103.
 14. Venkatesh M, Mukherjee S, Wang H, Li H, Sun K, Benechet AP, Qiu Z, Maher L, Redinbo MR, Phillips RS, Fleet JC, Kortagere S, Mukherjee P, Fasano A, Le Ven J, Nicholson JK, Dumas ME, Khanna KM, Mani S. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. *Immunity*. 2014;41(2):296–310. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.014.
 15. Pavek P. Pregnane X Receptor (PXR)-Mediated Gene Repression and Cross-Talk of PXR with Other Nuclear Receptors via Coactivator Interactions. *Front Pharmacol*. 2016;7:456. doi: 10.3389/fphar.2016.00456.
 16. Xiao R, Lei K, Kuok H, Deng W, Zhuang Y, Tang Y, Guo Z, Qin H, Bai LP, Li T. Synthesis and identification of lithocholic acid 3-sulfate as ROR γ t ligand to inhibit Th17 cell differentiation. *J Leukoc Biol*. 2022;112(4):835–843. doi: 10.1002/JLB.1MA0122-513R.
 17. Cook DN, Kang HS, Jetten AM. Retinoic Acid-Related Orphan Receptors (RORs): Regulatory Functions in Immunity, Development, Circadian Rhythm, and Metabolism. *Nucl Receptor Res*. 2015;2:101185. doi: 10.11131/2015/101185.
 18. Makishima M, Lu TT, Xie W, Whitfield GK, Damoto H, Evans RM, Haussler MR, Mangelsdorf DJ. Vitamin D receptor as an intestinal bile acid sensor. *Science*. 2002;296(5571):1313–1316. doi: 10.1126/science.1070477.
 19. Wang J, Thingholm LB, Skieceviciënė J, Rausch P, Kummén M, Hov JR, Degenhardt F, Heinsen FA, Rühlemann MC, Szymczak S, Holm K, Esko T, Sun J, Pricop-Jeckstadt M, Al-Dury S, Bohov P, Bethune J, Sommer F, Ellinghaus D, Berge RK, Hübenthal M, Koch M, Schwarz K, Rimbach G, Hübbe P, Pan WH, Sheibani-Tezerji R, Häslér R, Rosenstiel P, D'Amato M, Cloppenborg-Schmidt K, Künzel S, Laudes M, Marschall HU, Lieb W, Nöthlings U, Karlsen TH, Baines JF, Franke A. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota. *Nat Genet*. 2016;48(11):1396–1406. doi: 10.1038/ng.3695.
 20. Anbazhagan AN, Priyamvada S, Alrefai WA, Dudeja PK. Pathophysiology of IBD associated diarrhea. *Tissue Barriers*. 2018;6(2):e1463897. doi: 10.1080/21688370.2018.1463897.
 21. Ao M, Sarathy J, Domingue J, Alrefai WA, Rao MC. Chenodeoxycholic acid stimulates Cl⁻ secretion via cAMP signaling and increases cystic fibrosis transmembrane conductance regulator phosphorylation in T84 cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013;305(4):C447–C456. doi: 10.1152/ajpcell.00416.2012.
 22. Fitzpatrick LR, Jenabzadeh P. IBD and Bile Acid Absorption: Focus on Pre-clinical and Clinical Observations. *Front Physiol*. 2020;11:564. doi: 10.3389/fphys.2020.00564.
 23. Hofmann AF. The syndrome of ileal disease and the broken enterohepatic circulation: choleraic enteropathy. *Gastroenterology*. 1967;52(4):752–757.
 24. Aldini R, Roda A, Festi D, Sama C, Mazzella G, Bazzoli F, Morselli AM, Roda E, Barbara L. Bile acid malabsorption and bile acid diarrhea in intestinal resection. *Dig Dis Sci*. 1982;27(6):495–502. doi: 10.1007/BF01296727.
 25. Camilleri M, Nadeau A, Tremaine WJ, Lamsam J, Burton D, Odunsi S, Sweetser S, Singh R. Measurement of serum 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one (or 7 α C4), a surrogate test for bile acid malabsorption in health, ileal disease and irritable bowel syndrome using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(7):734–e43. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01288.x.
 26. Gothe F, Beigel F, Rust C, Hajji M, Koletzko S, Freudenberg F. Bile acid malabsorption assessed by 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one in pediatric inflammatory bowel disease: correlation to clinical and laboratory findings. *J Crohns Colitis*. 2014;8(9):1072–1078. doi: 10.1016/j.crohns.2014.02.027.
 27. Battat R, Duijvestein M, Vande Casteele N, Singh S, Dulai PS, Valasek MA, Mimms L, McFarland J, Hester KD, Renshaw M, Jain A, Sandborn WJ, Boland BS. Serum Concentrations of 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one Are Associated With Bile Acid Diarrhea in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(13):2722–2730.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.012.
 28. Lenicek M, Duricova D, Komarek V, Gabrysova B, Lukas M, Smerhovsky Z, Vitek L. Bile acid malabsorption in inflammatory bowel disease: assessment by serum markers. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1322–1327. doi: 10.1002/ibd.21502.
 29. Rutgeerts P, Ghooys Y, Vantrappen G. Kinetics of primary bile acids in patients with non-operated Crohn's disease. *Eur J Clin Invest*. 1982;12(2):135–143. doi: 10.1111/j.1365-2362.1982.tb00950.x.
 30. Lee JWJ, Plichta D, Hogstrom L, Borren NZ, Lau H, Gregory SM, Tan W, Khalili H, Clish C, Vlamakis H, Xavier RJ, Ananthakrishnan AN. Multi-omics reveal microbial determinants impacting responses to biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Cell Host Microbe*. 2021;29(8):1294–1304.e4. doi: 10.1016/j.chom.2021.06.019.
 31. Ding NS, McDonald JAK, Perdonés-Montenegro A, Rees DN, Adegbola SO, Misra R, Hendy P, Penez L, Marchesi JR, Holmes E, Sarafian MH, Hart AL. Metabonomics and the Gut Microbiome Associated With Primary Response to Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14(8):1090–1102. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa039.
 32. Duboc H, Rajka S, Rainteau D, Benarous D, Maubert MA, Quervain E, Thomas G, Barbu V, Humbert L, Despras G, Bridonneau C, Dumetz F, Grill JP, Masliah J, Beaugerie L, Cosnes J, Chazouillères O, Poupon R, Wolf C, Mallet JM, Langella P, Trugnan G, Sokol H, Seksik P. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2013;62(4):531–539. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302578.
 33. Miettinen TA. The role of bile salts in diarrhoea of patients with ulcerative colitis. *Gut*. 1971;12(8):632–635. doi: 10.1136/gut.12.8.632.
 34. Hakala K, Vuoristo M, Luukkonen P, Järvinen HJ, Miettinen TA. Impaired absorption of cholesterol and bile acids in patients with an ileoanal anastomosis. *Gut*. 1997;41(6):771–777. doi: 10.1136/gut.41.6.771.
 35. Jahnel J, Fickert P, Hauer AC, Högenauer C, Avian A, Trauner M. Inflammatory bowel disease alters intestinal bile acid transporter expression. *Drug Metab Dispos*. 2014;42(9):1423–1431. doi: 10.1124/dmd.114.058065.
 36. Jung D, Fantin AC, Scheurer U, Fried M, Kullak-Ublick GA. Human ileal bile acid transporter gene ASBT (SLC10A2) is transactivated by the glucocorticoid receptor. *Gut*. 2004;53(1):78–84. doi: 10.1136/gut.53.1.78.
 37. Dekaney CM, von Allmen DC, Garrison AP, Rigby RJ, Lund PK, Henning SJ, Helmrath MA. Bacterial-dependent up-regulation of intestinal bile acid binding protein and transport is FXR-mediated following ileo-cecal resection. *Surgery*. 2008;144(2):174–181. doi: 10.1016/j.surg.2008.03.035.



38. Sitkin S, Pokrotnieks J. Bad "Good" Bile Acids and Gut Microbiota Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Mice and Humans Are Not the Same. *Dig Dis Sci.* 2021;66(3):925–927. doi: 10.1007/s10620-020-06650-3.
39. Wilson A, Almousa A, Teft WA, Kim RB. Attenuation of bile acid-mediated FXR and PXR activation in patients with Crohn's disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):1866. doi: 10.1038/s41598-020-58644-w.
40. Torres J, Bao X, Iuga AC, Chen A, Harpaz N, Ullman T, Cohen BL, Pineton de Chambrun G, Asciutti S, Odin JA, Sachar DB, Gaskins HR, Setchell K, Colombel JF, Itzkowitz SH. Farnesoid X receptor expression is decreased in colonic mucosa of patients with primary sclerosing cholangitis and colitis-associated neoplasia. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(2):275–282. doi: 10.1097/MIB.0b013e318286ff2e.
41. Wilson A, Wang Q, Almousa AA, Jansen LE, Choi YH, Schwarz UI, Kim RB. Genetic variation in the farnesoid X-receptor predicts Crohn's disease severity in female patients. *Sci Rep.* 2020;10(1):11725. doi: 10.1038/s41598-020-68686-9.
42. Fiorucci S, Carino A, Baldoni M, Santucci L, Costanzi E, Graziosi L, Distrutti E, Biagioli M. Bile Acid Signaling in Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci.* 2021;66(3):674–693. doi: 10.1007/s10620-020-06715-3.
43. Gadaleta RM, van Erpecum KJ, Oldenburg B, Willemsen EC, Renooij W, Murzilli S, Klomp LW, Siersema PD, Schipper ME, Danese S, Penna G, Laverny G, Adorini L, Moschetta A, van Mil SW. Farnesoid X receptor activation inhibits inflammation and preserves the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2011;60(4):463–472. doi: 10.1136/gut.2010.212159.
44. Biagioli M, Carino A, Cipriani S, Francisci D, Marchionò S, Scarpelli P, Sorcini D, Zampella A, Fiorucci S. The Bile Acid Receptor GPBAR1 Regulates the M1/M2 Phenotype of Intestinal Macrophages and Activation of GPBAR1 Rescues Mice from Murine Colitis. *J Immunol.* 2017;199(2):718–733. doi: 10.4049/jimmunol.1700183.
45. Cipriani S, Mencarelli A, Chini MG, Distrutti E, Renga B, Bifulco G, Baldelli F, Donini A, Fiorucci S. The bile acid receptor GPBAR-1 (TGR5) modulates integrity of intestinal barrier and immune response to experimental colitis. *PLoS One.* 2011;6(10):e25637. doi: 10.1371/journal.pone.0025637.
46. Yoneno K, Hisamatsu T, Shimamura K, Kamada N, Ichikawa R, Kitazume MT, Mori M, Uo M, Namikawa Y, Matsuoka K, Sato T, Koganei K, Sugita A, Kanai T, Hibi T. TGR5 signalling inhibits the production of pro-inflammatory cytokines by in vitro differentiated inflammatory and intestinal macrophages in Crohn's disease. *Immunology.* 2013;139(1):19–29. doi: 10.1111/imm.12045.
47. van der Lugt B, Vos MCP, Grootte Bromhaar M, Ijssennagger N, Vrieling F, Meijerink J, Steegenga WL. The effects of sulfated secondary bile acids on intestinal barrier function and immune response in an inflammatory in vitro human intestinal model. *Heliyon.* 2022;8(2):e08883. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e08883.
48. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, Wehkamp J, Feagan BG, Yao MD, Karczewski M, Karczewski J, Pezous N, Bek S, Bruin G, Mellgard B, Berger C, Londei M, Bertolino AP, Tougas G, Travis SP; Secukinumab in Crohn's Disease Study Group. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut.* 2012;61(12):1693–1700. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301668.
49. Шельгин ЮА, Ивашкин ВТ, Белоусова ЕА, Решетов ИВ, Маев ИВ, Ачкасов СИ, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОА, Бакулин ИГ, Барышева ОЮ, Болихов КВ, Варданыан АВ, Веселов АВ, Веселов ВВ, Головенко ОВ, Губонина ИВ, Денисенко ВЛ, Долгушина АИ, Кашников ВН, Князев ОВ, Костенко НВ, Лахин АВ, Макачук ПА, Москалев АИ, Нанаева БА, Никитин ИГ, Никитина НВ, Одинцова АХ, Омеляновский ВВ, Ощепков АВ, Павленко ВВ, Полуэктова ЕА, Ситкин СИ, Сушков ОИ, Тарасова ЛВ, Ткачев АВ, Тимербулатов ВМ, Успенская ЮБ, Фролов СА, Хлынова ОВ, Чашкова ЕЮ, Чеснокова ОВ, Шапина МВ, Шептулин АА, Шифрин ОС, Шкурко ТВ, Щукина ОБ. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колопроктология.* 2023;22(1):10–44. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44. [Shelygin YuA, Ivashkin VT, Belousova EA, Reshetov IV, Maev IV, Achkasov SI, Abdulganieva DI, Alekseeva OA, Bakulin IG, Barysheva OYu, Bolikhov KV, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko OV, Gubonina IV, Denisenko VL, Dolgushina AI, Kashnikov VN, Knyazev OV, Kostenko NV, Lakhin AV, Makarchuk PA, Moskalev AI, Nanaeva BA, Nikitin IG, Nikitina NV, Odintsova AK, Omelyanovskiy VV, Oshchepkov AV, Pavlenko VV, Poluektova EA, Sitkin SI, Sushkov OI, Tarasova LV, Tkachev AV, Timerbulatov VM, Uspenskaya YuB, Frolov SA, Khlynova OV, Chashkova EYu, Chesnokova OV, Shapina MV, Sheptulin AA, Shifrin OS, Shkurko TV, Shchukina OB. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia.* 2023;22(1):10–44. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44.]
50. Yu S, Sun Y, Shao X, Zhou Y, Yu Y, Kuai X, Zhou C. Leaky Gut in IBD: Intestinal Barrier – Gut Microbiota Interaction. *J Microbiol Biotechnol.* 2022;32(7):825–834. doi: 10.4014/jmb.2203.03022.
51. Zheng L, Wen XL, Duan SL. Role of metabolites derived from gut microbiota in inflammatory bowel disease. *World J Clin Cases.* 2022;10(9):2660–2677. doi: 10.12998/wjcc.v10.i9.2660.
52. Yang M, Gu Y, Li L, Liu T, Song X, Sun Y, Cao X, Wang B, Jiang K, Cao H. Bile Acid – Gut Microbiota Axis in Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside. *Nutrients.* 2021;13(9):3143. doi: 10.3390/nu13093143.
53. Ansari I, Raddatz G, Gutekunst J, Ridnik M, Cohen D, Abu-Remaileh M, Tuganbaev T, Shapiro H, Pikarsky E, Elinav E, Lyko F, Bergman Y. The microbiota programs DNA methylation to control intestinal homeostasis and inflammation. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):610–619. doi: 10.1038/s41564-019-0659-3.
54. Larabi AB, Masson HLP, Bäuml AJ. Bile acids as modulators of gut microbiota composition and function. *Gut Microbes.* 2023;15(1):2172671. doi: 10.1080/19490976.2023.2172671.
55. Marion S, Studer N, Desharnais L, Menin L, Escrig S, Meibom A, Hapfelmeier S, Bernier-Latmani R. In vitro and in vivo characterization of *Clostridium scindens* bile acid transformations. *Gut Microbes.* 2019;10(4):481–503. doi: 10.1080/19490976.2018.1549420.
56. Łukawska A, Mulak A. Impact of Primary and Secondary Bile Acids on *Clostridioides difficile* Infection. *Pol J Microbiol.* 2022;71(1):11–18. doi: 10.33073/pjm-2022-07.
57. Sinha SR, Haileselassie Y, Nguyen LP, Tropini C, Wang M, Becker LS, Sim D, Jarr K, Spear ET, Singh G, Namkoong H, Bittinger K, Fischbach MA, Sonnenburg JL, Habtezion A. Dysbiosis-Induced Secondary Bile Acid Deficiency Promotes Intestinal Inflammation. *Cell Host Microbe.* 2020;27(4):659–670.e5. doi: 10.1016/j.chom.2020.01.021.
58. Yang ZH, Liu F, Zhu XR, Suo FY, Jia ZJ, Yao SK. Altered profiles of fecal bile acids correlate with gut microbiota and inflammatory responses in patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2021;27(24):3609–3629. doi: 10.3748/wjg.v27.i24.3609.
59. Pineda Torra I, Claudel T, Duval C, Kosykh V, Fruchart JC, Staels B. Bile acids induce the expression of the human peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene via activation of the farnesoid X receptor. *Mol Endocrinol.* 2003;17(2):259–272. doi: 10.1210/me.2002-0120.
60. Zhang L, Xie C, Nichols RG, Chan SH, Jiang C, Hao R, Smith PB, Cai J, Simons MN, Hatzakis E, Maranas CD, Gonzalez FJ, Patterson AD. Farnesoid X Receptor Signaling Shapes the Gut Microbiota and Controls Hepatic Lipid Metabolism. *mSystems.* 2016;1(5):e00070-16. doi: 10.1128/mSystems.00070-16.
61. Gadaleta RM, Garcia-Irigoyen O, Carriello M, Scialpi N, Peres C, Vetrano S, Fiorino G, Danese S, Ko B, Luo J, Porru E, Roda A, Sabbà C, Moschetta A. Fibroblast Growth Factor 19 modulates intestinal microbiota and inflammation in presence of Farnesoid X Re-



- ceptor. *EBioMedicine*. 2020;54:102719. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102719.
62. He L, Liu T, Shi Y, Tian F, Hu H, Deb DK, Chen Y, Bissonnette M, Li YC. Gut Epithelial Vitamin D Receptor Regulates Microbiota-Dependent Mucosal Inflammation by Suppressing Intestinal Epithelial Cell Apoptosis. *Endocrinology*. 2018;159(2):967–979. doi: 10.1210/en.2017-00748.
63. Wu S, Zhang YG, Lu R, Xia Y, Zhou D, Petrof EO, Claud EC, Chen D, Chang EB, Carmeliet G, Sun J. Intestinal epithelial vitamin D receptor deletion leads to defective autophagy in colitis. *Gut*. 2015;64(7):1082–1094. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307436.
64. Torres J, Palmela C, Brito H, Bao X, Ruiqi H, Moura-Santos P, Pereira da Silva J, Oliveira A, Vieira C, Perez K, Itzkowitz SH, Colombari JF, Humbert L, Rainteau D, Cravo M, Rodrigues CM, Hu J. The gut microbiota, bile acids and their correlation in primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(1):112–122. doi: 10.1177/2050640617708953.
65. Vaughn BP, Kaiser T, Staley C, Hamilton MJ, Reich J, Graiziger C, Singroy S, Kabage AJ, Sadowsky MJ, Khoruts A. A pilot study of fecal bile acid and microbiota profiles in inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:9–19. doi: 10.2147/CEG.S186097.

Bile acid dysmetabolism in inflammatory bowel diseases

D.A. Kuznetsova¹ • S.V. Lapin¹ • I.V. Gubonina²

Aim: To summarize the state-of-the-art data on the molecular mechanisms of bile acid (BA) synthesis and absorption, their impaired absorption and receptor-dependent signaling, as well as on the effects of the gut microbiota on BA metabolism in inflammatory bowel diseases (IBD).

Key messages: BA malabsorption is one of the relevant mechanisms in the development of diarrhea in IBD. It may occur due to various disorders of the ileum, such as terminal ileitis, ileocolitis or ileocecal resection in Crohn's disease and ileoanal reservoir in ulcerative colitis. Molecular mechanisms of BA malabsorption in IBD are related to a defect in the BA uptake by the apical sodium dependent bile acid transporter (ASBT), as well as to a decrease in the expression of pregnane X receptor (PXR) and farnesoid X receptor (FXR), whose activation by glucocorticoids results in an increase in the BA reabsorption in the ileum and a decrease in hologenic diarrhea. The metabolic profile of luminal BA in IBD is characterized by an increased content of conjugated and 3-OH-sulfated BA and reduced levels of secondary BA. The decrease in the relative abundance of the *Lachnospiraceae* and *Oscillospiraceae* spp. in IBD patients leads to a decrease in the efficiency of microbial biotransformation of BA. Changes in the BA metabolic profile in IBD affect the gut microbiota, and impaired interaction with the FXR, PXR, G protein-coupled bile acid receptor (GPBAR1), retinoid-related orphan receptors

(RORs) and vitamin D receptor (VDR) results in a pro-inflammatory response and increased intestinal permeability, bacterial translocation, and IBD progression. BA metabolism in IBD-associated primary sclerosing cholangitis (PSC-IBD) is characterized by a significant decrease in the luminal BA pool, and the microbiota composition is remarkable for an increase in the relative abundance of *Fusobacterium* and *Ruminococcus* spp., and a decrease in *Veillonella*, *Dorea*, *Blautia*, *Lachnospira* and *Roseburia*.

Conclusion: Disordered synergistic interplay of BA with intestinal microbiota results in disruption of the ligand-receptor interaction and BA metabolic transformation, which contributes to the activation of the immune system, formation of a vicious circle of chronic inflammation and IBD progression. Further studies into mutual influence of the gut microbiota, BA metabolism and receptor signaling may promote the development of new methods for the diagnosis and treatment of IBD.

Key words: bile acids, bile acid metabolism, bile acid malabsorption, gut microbiota, FXR, GPBAR1, PXR, ROR γ t, VDR, inflammatory bowel diseases

For citation: Kuznetsova DA, Lapin SV, Gubonina IV. Bile acid dysmetabolism in inflammatory bowel diseases. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(1):1–13. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-007.

Received 4 April 2023; revised 21 April 2023; accepted 24 April 2023; published online 10 May 2023

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

D.A. Kuznetsova, the paper concept and design, literature collection and analysis, data management, analysis and interpretation of the results, text writing, preparation of the illustrations; S.V. Lapin, the paper concept and design, processing of the scientific and intellectual content of the manuscript, text editing, preparation of the illustration; I.V. Gubonina, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Daria A. Kuznetsova – MD, PhD, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Laboratory of Autoimmune Diseases Diagnostics, Center of Molecular Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-354X>
✉ Ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation. E-mail: lariwar@mail.ru

Sergey V. Lapin – MD, PhD, Head of Laboratory of Autoimmune Diseases Diagnostics, Center of Molecular Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>. E-mail: svlapin@mail.ru

Irina V. Gubonina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy No. 2 (Postgraduate Training)²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>. E-mail: giv70@bk.ru

¹Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov; ul. Akademika Lebedeva 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation