

# Остеопороз у больных неалкогольной жировой болезнью печени: обзор литературы

Е. А. Лялюкова<sup>1</sup> ✉

Е. Н. Чернышева<sup>2</sup>

А. В. Лялюков<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, Майкопский государственный технологический университет, медицинский институт, Майкоп, Россия, [lyalykova@rambler.ru](mailto:lyalykova@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4878-0838>

<sup>2</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, [lena.chernysheva@inbox.ru](mailto:lena.chernysheva@inbox.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8884-1178>

<sup>3</sup> Майкопский государственный технологический университет, медицинский институт, Майкоп, Россия, [losangeles116@gmail.com](mailto:losangeles116@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-5902-6713>

## Резюме

**Введение.** Неалкогольная жировая болезнь печени и остеопороз являются двумя широко распространенными метаболическими заболеваниями. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в популяциях достигает 38%, среди лиц с ожирением и/или сахарным диабетом 2-го типа она значительно выше. Распространенность остеопороза в мире оценивается в 19,7%, данный показатель значительно варьирует в зависимости от страны и континента, причем из статистических данных следует, что территориальная принадлежность региона и уровень солнечной активности не определяют распространенность проблемы. Подобно неалкогольной жировой болезни печени, остеопороз длительное время протекает латентно, без манифестной клинической картины. Вполне логично звучит вопрос – является ли неалкогольная жировая болезнь печени важным компонентом патогенеза остеопороза или это два часто встречающихся заболевания.

**Цель работы.** Целью данного литературного обзора было обобщить экспериментальные и клинические данные о потенциальной связи между неалкогольной жировой болезнью печени и остеопорозом.

**Результаты.** Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома, в основе которого лежит резистентность к инсулину, влияет на метаболизм костной ткани, повышая риск развития остеопороза и его осложнений. По данным современной литературы неалкогольная жировая болезнь печени влияет на метаболизм костной ткани несколькими путями: посредством изменений в системном и местном иммунном статусе костного мозга, модулируя уровень инсулиноподобного фактора роста 1, состав микробиоты кишечника, метаболизм короткоцепочечных жирных кислот и целостность кишечного барьера. Некоторые исследования показали, что желчные кислоты, продуцируемые печенью, оказывают защитное действие на костную ткань. Желчные кислоты способны перепрограммировать провоспалительные макрофаги в их противовоспалительные фенотипы, снижая тем самым степень системного воспаления. Нормализация взаимодействия между микробиомом, иммунитетом и метаболизмом костной ткани может открыть новые направления для лечения остеопороза в будущем.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, остеопороз, метаболизм костной ткани, микробиота, короткоцепочечные жирные кислоты, желчные кислоты

**Для цитирования:** Лялюкова Е. А., Чернышева Е. Н., Лялюков А. В. Остеопороз у больных неалкогольной жировой болезнью печени: обзор литературы. Лечащий Врач. 2025; 1 (28): 38-46. DOI: <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.1.006>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Osteoporosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a review of the literature

Elena A. Ljaljukova<sup>1</sup> ✉

Elena N. Chernysheva<sup>2</sup>

Aleksandr V. Lyalyukov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russia, Maikop State Technological University, Medical Institute Maikop, Russia, [lyalykova@rambler.ru](mailto:lyalykova@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4878-0838>

<sup>2</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, [lena.chernysheva@inbox.ru](mailto:lena.chernysheva@inbox.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8884-1178>

<sup>3</sup> Maikop State Technological University, Medical Institute Maikop, Russia, [losangeles116@gmail.com](mailto:losangeles116@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-5902-6713>

**Abstract**

**Background.** Nonalcoholic fatty liver disease and osteoporosis are two common metabolic diseases. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in populations is as high as 38%, with a much higher prevalence among obese and/or type 2 diabetics. The global prevalence of osteoporosis is estimated at 19.7%, varying considerably between countries and continents, and statistics show that the region and the level of solar activity do not determine the prevalence of the problem. Like non-alcoholic fatty liver disease, osteoporosis is latent for a long time, without a manifest clinical picture. It is quite logical to ask whether non-alcoholic fatty liver disease is an important component of the pathogenesis of osteoporosis or whether these are two frequently occurring diseases.

**Objective.** The objective of this literature review was to summarise the experimental and clinical evidence on the potential association between non-alcoholic fatty liver disease and osteoporosis.

**Results.** Non-alcoholic fatty liver disease as a manifestation of metabolic syndrome based on insulin resistance affects bone metabolism, increasing the risk of osteoporosis and its complications. Current literature suggests that non-alcoholic fatty liver disease affects bone metabolism in several ways: through alterations in systemic and local bone marrow immune status, modulating insulin-like growth factor-1 levels, gut microbiota composition, short-chain fatty acid metabolism and intestinal barrier integrity. Some studies have shown that bile acids produced by the liver have a protective effect on bone tissue. Bile acids are able to reprogram pro-inflammatory macrophages into their anti-inflammatory phenotypes, thereby reducing the degree of systemic inflammation. Normalising the interplay between the microbiome, immunity and bone metabolism may open new avenues for the treatment of osteoporosis in the future.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, osteoporosis, bone tissue metabolism, microbiota, short-chain fatty acids, bile acids

**For citation:** Ljaljukova E. A., Chernysheva E. N., Lyalyukova V. Osteoporosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a review of the literature. *Lechaschi Vrach.* 2025; 1 (28): 38-46. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.1.006>

**Conflict of interests.** Not declared.

**Н**еалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и остеопороз являются двумя широко распространенными метаболическими заболеваниями.

Распространенность НАЖБП в популяциях достигает 38%, среди лиц с ожирением и/или сахарным диабетом 2-го типа она значительно выше [1].

Заболевание ассоциировано с рядом серьезных внепеченочных патологий (сердечно-сосудистых, онкологических и др.).

Остеопороз — медленно прогрессирующее системное метаболическое заболевание костей, вызванное дисбалансом между образованием костной ткани и ее резорбцией [2].

Распространенность остеопороза в мире оценивается в 19,7%, данный показатель значительно варьирует в зависимости от страны и континента [3]. Показатель в Нидерландах составляет 4,1%, на юго-востоке Европы и юго-западе Азии (Турция) — 52,0%; 8,0% — в Океании, 26,9% — в Африке. Как видно из статистических данных, территориальная принадлежность региона и уровень солнечной активности не определяют распространенность проблемы.

У лиц старших возрастных групп распространенность остеопороза выше и составляет у мужчин 6,0%, у женщин — 32,1%. Среди женщин старше 65 лет распространенность достигает 51,6%, показатель значительно выше у женщин в странах Европы и Америки [4].

Подобно НАЖБП, длительное время остеопороз протекает латентно, без манифестной клинической картины, и пока не произойдет остеопоротический перелом, пациент не подозревает об имеющихся проблемах [4].

Вполне логично звучит вопрос: является ли НАЖБП важным компонентом патогенеза остеопороза или это два часто встречающихся заболевания?

Результаты поперечного исследования, в которое было включено 100 пациентов, из них 50 с диагнозом НАЖБП и 50 — без НАЖБП, показали, что остеопороз чаще диагностировался у пациентов с НАЖБП (19 из 50 против группы сравнения 0 из 50;  $p < 0,001$ ). У пациентов с НАЖБП регистрировались более низкие значения T по денситометрии по сравнению с группой сравнения ( $-2,29 \pm 0,4$  против  $-1,53 \pm 0,1$  соответственно;  $p < 0,001$ ), а также статистически значимые более низкие уровни витамина D и кальция в сыворотке крови [5].

Цель литературного обзора — обобщить основные экспериментальные и клинические данные о потенциальной связи между НАЖБП и остеопорозом.

Ряд экспериментальных данных подтверждает патофизиологическую связь НАЖБП и остеопороза [6-15], поэтому остановимся на некоторых из них подробнее.

НАЖБП как проявление метаболического синдрома, в основе которого лежит резистентность к инсулину, через хроническое воспаление и высвобождение широкого спектра провоспалительных цитокинов и сигнальных молекул влияет на метаболизм костной ткани, повышая риск развития остеопороза и его осложнений. Гиперинсулинемия и гиперлипидемия при НАЖБП тормозят пролиферацию и активность остеобластов, инициируют их апоптоз, усиливают резорбцию костной ткани, опосредованную остеокластами, что приводит к ремоделированию костной ткани и замедлению ее обновления. Это состояние в конечном итоге приводит к неадекватному заживлению микротрещин, плохому качеству костей и повышенному риску переломов.

Учитывая, что стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз являются клинически важными фенотипами НАЖБП, логично предположить, что прогрессирование заболевания до стадии НАСГ (состояние выраженного хронического печеночного и системного воспаления) или фиброза может неблагоприятно влиять на метаболизм костей. На основании патофизиологических соображений, упомянутых выше, логично, что более тяжелые фенотипы НАЖБП сильнее связаны с остеопорозом, в основном из-за хронического слабовыраженного воспалительного состояния НАЖБП и фиброза печени.

**ХРОНИЧЕСКОЕ СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ**

У больных с НАЖБП посредством активации Т-хелперов (Th1) увеличивается продукция провоспалительных цитокинов (интерлейкинов, ИЛ), таких как ИЛ-6, ИЛ-1 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), которые усиливают функцию остеокластов [7], способствуя образованию лиганда ядерного фактора каппа-В (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- $\kappa$ B), регулирующего экспрессию более чем 400 генов и играющего ключевую роль в патогенезе остеопороза.

В патогенезе остеопороза также принимают участие белки остеопонтин (ОПН), остеопротегерин (ОПГ) и остеокальцин.

ОПН — белок, регулирующий миграцию и адгезию остеокластов к костному матриксу и тем самым способствующий резорбции кости [8], одновременно участвует и в патогенезе НАЖБП. Экспрессия ОПН повышается до 80 раз в жировой ткани у мышей, страдающих ожирением. Дефицит ОПН приводит к снижению воспаления в жировой ткани и коррекции инсулинорезистентности [9]. ОПН производится жировой тканью, представляет собой высокофосфорилированный многофункциональный гликофосфопротеин, обладающий важной функциональной активностью при онкологических и сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете, патологии почек и печени, воспалительном процессе и оказывающий влияние на жизнеспособность клеток [8]. Индуцированное ремоделирование тканей и функциональное восстановление в основном зависят от его положительной роли в координации провоспалительных и противовоспалительных реакций, антиапоптотического действия, а также от других механизмов, таких как влияние на хемотаксис и пролиферацию различных клеток. ОПН влияет на секрецию ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-3, интерферона- $\gamma$ , модулирует NF- $\kappa$ B, активность макрофагов и Т-клеток [8]. Таким образом, остеопонтин может служить одним из звеньев в причинно-следственной связи НАЖБП и остеопороза.

ОПГ (ингибирующий фактор остеокластогенеза) является продуктом гена *TNFRSF11B*, локализованного в хромосоме 8q24, и принадлежит к надсемейству рецепторов ФНО, которые принимают участие в ремоделировании костной ткани [10].

Остеокальцин — основной неколлагеновый белок кости, включенный в связывание кальция и гидроксипапатитов [11]. Остеокальцин — чувствительный маркер метаболизма костной ткани. Концентрация остеокальцина в крови отражает метаболическую активность остеобластов костной ткани, поскольку изменяется в результате нового синтеза, а не освобождения при резорбции кости. В то же время предполагается участие остеокальцина и в регуляции процесса резорбции, при высоких уровнях этого белка обычно высока и резорбция кости. В диагностике нарушений костного обмена остеокальцин используют как показатель костеобразования и уровня костного метаболизма в целом, а также как возможный прогностический индикатор при мониторинге заболеваний костной ткани. Остеокальцин является витамин К-зависимым белком. Прямое влияние на его синтез оказывают кальцийрегулирующие гормоны — кальцитонин, паратиреоидный гормон, витамин D, а также другие регуляторные факторы, изменяющие активность остеобластов [11].

### ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА 1

Инсулиноподобный фактор роста 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) — гормон роста, вырабатываемый гепатоцитами, оказывает анаболическое действие на рост костей, ингибируя апоптоз остеобластов. IGF-1 активирует дифференцировку, миграцию и хемотаксис остеобластов, привлекает миграцию мезенхимальных стволовых клеток во время ремоделирования костей. Снижение синтетической функции печени при НАЖБП уменьшает и уровни IGF-1, что дополнительно угнетает активность остеобластов и приводит к более высокому коэффициенту резорбции кости, чем синтеза, тем самым способствуя развитию остеопороза [12].

### РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Роль кишечной микробиоты (КМ) и короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в метаболизме костной ткани: формирование патогенетической оси «микробиота — кишечник — кость». В последние годы ось «микробиота — кишечник — кость» привлекает все большее внимание в области соматического здоровья и заболеваний скелета [13].

В литературе обсуждается несколько ключевых механизмов, с помощью которых микробиота может косвенно регулировать метаболизм костной ткани, включая регуляцию иммунных клеток, синтез провоспалительных цитокинов, гормонов, факторов роста, регуляцию барьерной функции эпителия кишечника и усвоения питательных веществ.

Кишечник человека содержит около 40 триллионов микроорганизмов [14]. Толстая кишка человека считается одной из самых густонаселенных микробных экосистем, в которой обитает около 30 триллионов бактерий, постоянно взаимодействующих с эпителием кишечника, иммунологическими клетками и слизистым барьером. Количество микроорганизмов в кишечнике человека примерно в три раза превышает общее количество клеток в организме человека [14], а микробный геном на два порядка больше генома человека и даже получил название «второго генофонда» человеческого организма.

Изменение состава КМ связано с патогенезом таких социально значимых заболеваний, как диабет 1-го и 2-го типа, синдром раздраженного кишечника, колоректальный рак и ряд других [15]. Признано также участие кишечного микробиома в развитии заболеваний костей [15].

Микробиота кишечника регулирует гомеостаз скелета посредством своего воздействия на метаболизм хозяина, иммунную функцию и гормональную секрецию [15].

КМ функционирует как многоклеточный орган, который влияет на организм человека различными способами: определяет структуру и физиологию кишечника, отвечает за производство и усвоение питательных веществ, рост и метаболические функции, функцию иммунной системы и воспалительные процессы, энергетический баланс.

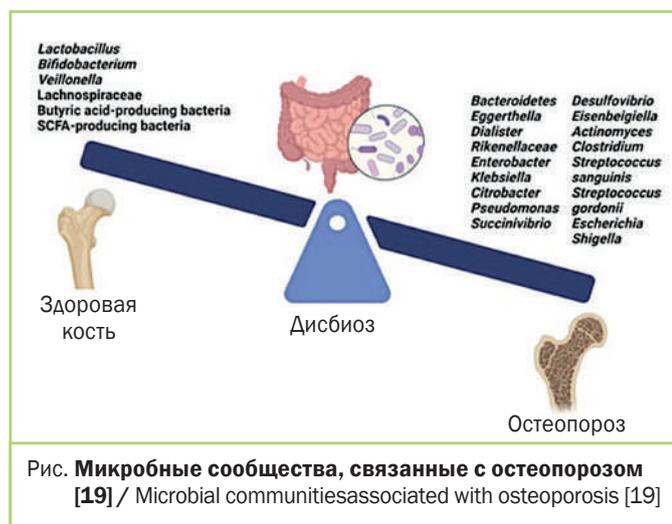
Снижение уровня *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и бактерий, продуцирующих масляную кислоту, наряду с повышением уровня патогенных бактерий, таких как *Clostridium*, и некоторых видов *Streptococcus* и *Actinomyces*, включая *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii* и *Actinomyces odontolyticus* [16], и обилие *Bacteroidetes*, *Eggerthella*, *Dialister*, *Rikenellaceae*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Succinivibrio*, *Desulfovibrio* и *Eisenbeigiella* коррелируют со снижением минеральной плотности костной ткани (МПК), потерей костной массы и риском развития остеопороза [16] (рис.).

### МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D

Изменения в микробиоте связаны с метаболизмом витамина D; более высокие уровни *Escherichia* и *Shigella* наблюдались у людей с остеопенией и постменопаузальным остеопорозом [17, 18]. Некоторые виды, в частности *Eggerthella*, влияют на экспрессию рецепторов к витамину D.

### ИММУНОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Некоторые виды симбионтов, такие как сегментированные нитчатые бактерии и *Bifidobacterium adolescentis*, стимулируют провоспалительный иммунный ответ, способствуя дифференциации Т-хелперов (Th), участвуют в патогенезе остеопороза при ревматоидном артрите и воспалительных заболеваниях кишечника [20, 21]. Th17 — регуляторные клет-



ки в больших количествах продуцируют провоспалительный цитокин – ИЛ-17 [20, 21]. Считается, что использование анти-тел против ИЛ-17 может предотвратить потерю костной массы на фоне дефицита эстрогенов [20, 21].

Более того, микробиота может изменять резорбцию костной ткани посредством воздействия на выработку В-клетками ингибитора остеокластов ОПГ (цитокина, который может подавлять производство остеокластов) [22].

### КИШЕЧНЫЙ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ БАРЬЕР

Кишечный эпителиальный барьер представляет собой вариант механического барьера, состоящего из различных типов эпителиальных клеток [23]. Белки плотных межклеточных контактов обеспечивают эпителиальную защиту от транслокации бактерий и токсинов. Под этим слоем находится тонкий слой соединительной ткани, называемый собственной пластинкой, которая поддерживает связь между микробиомом и иммунной системой. Слизистый слой представляет собой также химический барьер, который обеспечивает первый уровень защиты эпителия, образован слоем слизи и ограничивает контакт между микробиомом и эпителиальными клетками. Отсутствие или истончение слоя слизи приводит к транслокации бактерий, токсинов и возникновению различных метаболических заболеваний [24].

М. К. Hamilton с соавт. (2015) продемонстрировали, что изменение состава микробиоты кишечника повышает проницаемость стенки кишки и инициирует нарушения обмена веществ [25].

Дисфункция барьера слизистой оболочки приводит к повышению уровня липополисахаридов (ЛПС) в сыворотке крови и, как следствие, к метаболической эндотоксемии [26].

Было показано, что избыток ЛПС способствует потере костной массы в бедренной кости *in vivo* [26–28].

Р. Chongwatpol с соавт. (2015) в эксперименте показали, что ЛПС существенно снижают объем трабекулярной кости, ее минеральную плотность [28].

Известно, что эндотоксин является специфическим активатором комплемента, в результате чего генерируются анафилотоксины – фракции С3а и С5а [29, 30]. Активация системы комплемента приводит к секреции базофилами биологически активных веществ: гистамина, серотонина, брадикинина. В результате происходят изменение тонуса гладкой мускулатуры и активация клеток эндотелия капилляров, усиление сосудистой

проницаемости. Фрагменты С3а и С5а комплемента способствуют хемотаксису, агрегации и дегрануляции клеток крови, что приводит к образованию свободных радикалов кислорода и дополнительному выделению медиаторов воспаления [29, 30].

Основным источником эндогенного ЛПС являются грамотрицательные бактерии толстой кишки. Об этом свидетельствует, с одной стороны, повышенное содержание ЛПС в крови воротной вены и лимфатических протоках толстого кишечника, обнаружение там фрагментов ДНК бактерий. При этом тяжесть этих изменений и эндотоксемии прямо коррелирует со снижением скорости клубочковой фильтрации. Изменениям количественного и качественного состава кишечного микробиома способствуют уремия, электролитные нарушения, особенности питания и другие факторы [31]. При проникновении в различные жидкие среды организма эндотоксин, обладающий чрезвычайно высокой биологической активностью, приводит к многочисленным патофизиологическим эффектам: активации системы коагуляции, системы комплемента и клеток крови (моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов), а также эндотелиоцитов. Развивается комплекс адаптационных реакций, который выражается в активации как клеточного, так и гуморального иммунитета и клинически проявляется системной воспалительной реакцией [32].

КМ рассматривается как орган, активно взаимодействующий с эндокринной системой и оказывающий влияние на гомеостаз костей.

### ИНДУКЦИЯ МИКРОБИОТОЙ СИНТЕЗА ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 1

Гормоны, такие как половые стероиды, серотонины, кортизол и экзогенные глюкокортикоиды, оказывают множество эффектов на кости.

КМ признана «виртуальным эндокринным органом», так как некоторые микробы могут вырабатывать и секретировать гормоны, такие как дофамин и серотонин.

Сообщается, что КЦЖК, вырабатываемые микробиотой, индуцируют синтез IGF-1, который способствует росту костей [33].

Микробиота регулирует уровень серотонина в кишечнике и сыворотке крови. Высвобождаемый серотонин связывается с рецептором 5-hydroxytryptamine receptor 1B (Htr1b) мембраны остеобластов и регулирует их пролиферацию [34].

Группа бактерий (*Lactococcus*, *Mucispirillum*, *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) может положительно регулировать уровень периферического/сосудистого лептина, который, в свою очередь, регулирует гомеостаз костей через действие серотонина в мозге [34]. Физиологические функции серотонина чрезвычайно многообразны.

Серотонин – биогенный амин, один из основных нейромедиаторов центральной нервной системы, контролирующей аппетит, сон, настроение и эмоции человека. При снижении серотонина повышается чувствительность болевой системы организма. Серотонин облегчает двигательную активность, участвует в регуляции сосудистого тонуса. Рядом авторов серотонин рассматривается как фактор роста [35, 36].

### СИНТЕЗ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

КЦЖК, получаемые в результате микробной ферментации пищевых волокон, благотворно влияют на здоровье костей.

КЦЖК – продукт деградации пищевых волокон под действием кишечной микробиоты. Уксусная (С2, ацетат), пропионовая (С3, пропионат) и масляная (С4, бутират) – основные КЦЖК, продуцируемые в большом количестве

в толстом кишечнике. Субстратом для такой бактериальной ферментации служат неперевариваемые углеводы пищевых волокон, в том числе полисахариды клеточных стенок растений (клетчатка), крахмал.

Бутират (масляная кислота) является природной жирной кислотой с короткой цепочкой, которая образуется в толстом кишечнике в результате активности кишечной микрофлоры, ферментирующей пищевые волокна и неперевариваемые углеводы. Основными продуцентами масляной кислоты являются не бифидо- и лактобактерии, а анаэробные бактерии видов *Eubacterium rectale*, *Eubacterium ramulus*, *Eubacterium hallii*, *Roseburia cecicola*, *Roseburia faecis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Coprococcus*, а также фузобактерии, непатогенные виды клостридий. *Faecalibacterium prausnitzii* – важнейший продуцент масляной кислоты в толстой кишке. У здоровых людей кишечная продукция масляной кислоты достигает 5 г/день, демонстрируя значительное снижение концентрации от слепой до нисходящей ободочной кишки.

Бутират достаточно хорошо изучен при метаболических заболеваниях и играет ключевую роль в патогенезе НАЖБП [37]. Уменьшение количества бутират-продуцирующих бактерий может быть причиной нарушения метаболизма глюкозы и развития инсулинорезистентности, и, напротив, добавки бутирата при высоком содержании жиров в пище позволяют преодолеть развитие резистентности к инсулину [37].

В эксперименте на животных показано, что бутират также является мощным ингибитором остеокластов. Бутират вносит важный вклад в заживление костей, модулируя ключевые клетки, участвующие в заживлении переломов, а также в системном воспалении и иммунных реакциях [37]. Прием бутирата приводит к снижению количества моноцитов/макрофагов в костном мозге, а также к снижению циркулирующих провоспалительных уровней ИЛ-6 [38].

Эффект бутирата на остеокласты в значительной степени реализуется через перепрограммирование клеток-предшественников остеокластов, что приводит к снижению регуляции основных генов остеокластов TRAF6 (TNF receptor-associated factor 6) и NFATc1 (Nuclear Factor Of Activated T Cells 1) [38].

Усиление воспаления происходит посредством активации NF-κB. КЦЖК модулируют уровни NF-κB в макрофагах и уровни провоспалительных цитокинов [39]. Ацетат и пропионат повышают регуляцию ранних остеогенных маркеров, таких как щелочная фосфатаза [40], бутират стимулирует остеогенез путем увеличения Treg-клеток [41, 42].

Терапия КЦЖК позволяет улучшить обновление костной ткани, стимулируя активность остеобластов, регуляцию T-клеток и ряд других факторов [43].

Высокие уровни циркулирующих ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-17a и ИЛ-17f у мышей, дефицитных по КЦЖК (леченых антибиотиками), указывают на длительную системную воспалительную реакцию, что может объяснить тенденцию к замедленному заживлению костей [43].

Напротив, добавление бутирата подавляет явления артрита у мышей посредством модуляции регуляторных B-клеток (Breg) [44].

Напротив, потеря функции Breg-клеток связана с замедленным заживлением у пациентов с переломом большеберцовой кости [45].

На ранней фазе заживления перелома (до 7 дней) было показано, что ИЛ-17a и ИЛ-17f способствуют созреванию остеобластов и ускоряют остеогенез [46]. Таким образом, в зависимости от стадии заживления перелома ИЛ-17a и ИЛ-17f могут иметь разные функции и влиять как на остеокласты,

так и на остеобласты. Такая бимодальная роль цитокинов в заживлении переломов была также описана для ИЛ-6 [47].

### **ГОРМОНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

КЦЖК влияют на метаболизм костной ткани, модулируя уровни эстрогена и паратиреоидного гормона.

КМ обладает способностью регулировать уровни циркулирующего эстрогена. Кишечные бактерии, известные как эстроболомы, способны вырабатывать фермент β-глюкуронидазу, что позволяет им модулировать системные уровни активного эстрогена [48].

Данный фермент обнаруживается в таких бактериях, как *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* и *Streptococcus agalactiae*. Свободный эстроген может всасываться в систему кровообращения в виде активного эстрогена, в отличие от глюкоронида (связанный эстроген с глюкуроновой кислотой), высвобождающегося в составе желчи в желудочно-кишечный тракт для выведения. Соответственно, изменения в микробном составе кишечника могут способствовать как гипо-, так и гиперэстрогенным состояниям [48].

Еще одним эффектом КМ является взаимодействие с паратиреоидным гормоном [49].

Микробиота и КЦЖК модулируют экспрессию рецепторов к витамину D в слизистой оболочке кишечника [50–52]. Модуляция оси «микробиота – кишечник – кость» с помощью пребиотиков и/или пробиотиков, диеты и образа жизни представляет собой инновационный терапевтический подход к лечению остеопороза [53].

### **СВЯЗЬ МЕЖДУ МЕТАБОЛИЗМОМ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ И МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ**

Желчные кислоты (ЖК) образуются в печени из холестерина и выделяются с желчью. В желчном пузыре желчь концентрируется в 4–10 раз и далее поступает в кишечник.

В состав желчи входят четыре основные ЖК: холевая (38%), хенодезоксихолевая (34%), дезоксихолевая (28%) и литохолевая (2%). Из кишечника (преимущественно из подвздошной кишки) всасывается 90% ЖК, и с током портальной крови они вновь поступают в печень [54].

Несколько исследований было сосредоточено на связи между ЖК и метаболизмом костей.

Некоторые исследования показали, что ЖК оказывают защитное действие на костную ткань [55, 56].

В одноцентровом поперечном исследовании в Китае с участием 150 женщин в постменопаузе, где участники были разделены на три группы (группа с остеопорозом, группа с остеопенией и здоровая контрольная группа) оценивались уровни ЖК в сыворотке, фактора роста фибробластов 19 (Fibroblast growth factor 19, FGF19) и биомаркеров костного метаболизма [56]. Денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимальной части бедренной кости исследовалась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [56]. Уровень сывороточных ЖК в крови больных с остеопорозом и остеопенией ( $5,28 \pm 1,56$  и  $5,31 \pm 1,56$  мкмоль/л соответственно) был значительно ниже, чем в группе контроля ( $6,33 \pm 2,04$  мкмоль/л;  $p = 0,002$  и  $0,018$  соответственно). Уровни ЖК в сыворотке положительно коррелировали с МПК поясничного отдела позвоночника ( $R = 0,249$ ,  $p = 0,012$ ), значением Т МПК поясничного отдела позвоночника ( $R = 0,245$ ,  $p = 0,013$ ), общей МПК бедра ( $R = 0,197$ ,  $p = 0,048$ ), значением Т общей МПК бедра ( $R = 0,200$ ,  $p = 0,044$ ), МПК шейки бедра ( $R = 0,205$ ,  $p = 0,018$ ) и значением Т МПК шейки бедра ( $R = 0,243$ ,  $p = 0,046$ ).

ЖК — тип стероидных кислот, содержащихся в желчи. Холевая и хенодезоксихолевая кислоты — первичные ЖК, которые синтезируются в печени. Вторичные ЖК, такие как дезоксихолевая и литохолевая кислоты, производятся из первичных ЖК под действием анаэробных микроорганизмов в толстой кишке, которые используют ЖК в качестве источника энергии. ЖК играют роль в метаболизме глюкозы и липидов, энергетическом обмене и регуляции кишечной микробиоты [57].

ЖК являются эмульгаторами пищевого жира (и, следовательно, регулируют всасывание жирорастворимых витаминов, в том числе витамина D), стабилизаторами коллоидных мицелл жирных кислот, холестерина и 2-моноацилглицеролов и активаторами панкреатической липазы [58].

У здоровых людей концентрация ЖК в крови весьма низкая и меняется в широком (но только в микромолярном) диапазоне в зависимости от фазы пищеварения, возраста, пола, физиологического статуса [58].

Основными рецепторами ЖК являются фарнезоидный X-рецептор (farnesoid X receptor, FXR), прегнан-X-рецептор (Pregnane X Receptor, PXR), рецептор витамина D, рецептор глюкагоноподобного пептида, рецептор 5 белка Takeda, ассоциированный с G-белком (Takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5), и некоторые другие [58].

**Рецептор витамина D.** ЖК, как и холекальциферол, могут также связываться с рецептором витамина D, который играет центральную роль в гомеостазе минералов, регуляции метаболизма костной ткани, контроле клеточного роста и дифференцировки клеток. Особенность рецептора витамина D в том, что он может выполнять функцию как внутриклеточного, так и мембранного рецептора. При связывании лиганда комплекс «рецептор — лиганд» перемещается в ядро, где соединяется с определенным участком дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и модулирует транскрипцию генов [59].

**Фарнезоидный X-рецептор.** Являясь типичным ядерным рецептором, FXR при связывании с ЖК и/или их агонистами активирует транскрипцию специфических генов ДНК клеток-мишеней. Работы последних лет выявили ключевое значение нарушений функций FXR при ожирении, сердечно-сосудистых заболеваниях, метаболическом синдроме, НАЖБП, сахарном диабете 2-го типа, а также при других заболеваниях [60, 61].

В тонком кишечнике ЖК реабсорбируются, связываясь с FXR, активируя его и вызывая повышение регуляции фактора роста фибробластов 19 [62]. Факторы роста фибробластов — многофункциональные белки с большим набором эффектов, чаще всего они являются митогенами, но также оказывают регуляторное, структурное и эндокринное воздействие. Другое их название — плюрипотентные факторы роста — связано с их разнородным воздействием на многие типы клеток. О связи ЖК и метаболизма костной ткани говорит тот факт, что фактор роста фибробластов 19 в сыворотке ниже у пациентов с остеопорозом и остеопенией [63].

В эксперименте показано, что МПК мышей, лишенных FXR, быстро снижается (до 4,3–6,6%) в период с 8-й по 20-ю неделю, однако введение хенодезоксихолевой кислоты или агониста рецептора FXR способствует дифференциации остеобластов и ингибирует дифференциацию остеокластов, тем самым приводя к увеличению МПК [64].

Агонисты FXR способствуют экспрессии генов, связанных с остеогенезом, включая гены, регулирующие костный сиалогликопротеин, остеокальцин, остеоопонтин и щелочную фосфатазу [65], о роли которых в МПК говорилось выше.

**Мембранный рецептор, сопряженный с G-белком (TGR5).** Сравнительно недавно были выявлены новые рецепторы, способные селективно связывать ЖК в качестве лигандов. Эти мембранные рецепторы, сопряженные с функционированием специфического G-белка, получили название Такеда-рецепторов в честь японского автора, впервые их описавшего [66]. Исследования показали, что потеря костной массы при блокировании TGR5 происходит быстрее [67–69].

**Конститутивный андростановый рецептор.** Рецептор андростана описан как регулятор энергетического обмена. Он является членом суперсемейства ядерных рецепторов.

Важная роль андростанового рецептора как регулятора физиологических процессов стала очевидной благодаря способности этого рецептора модулировать уровень эндогенных веществ, включая ЖК, гормоны щитовидной железы и стероиды. Кроме того, активность конститутивного андростанового рецептора влияет на холестериновый гомеостаз и сигнальные пути, контролирующие потребление пищи. Данный рецептор регулирует многие клеточные процессы, такие как клеточная пролиферация, воспаление, повреждение и регенерация тканей, иммунный ответ [70].

Учитывая, что при НАЖБП нарушается метаболизм ЖК, которые принимают активное участие в патогенезе остеопороза, применение нетоксичной гидрофильной третичной ЖК (урсодезоксихолевой, УДХК) при терапии НАЖБП способствует снижению концентрации токсичных ЖК (литохолевой, дезоксихолевой и других), индуцирует синтез ряда защитных белков, обладающих антибактериальной активностью [71], интерлейкинов [72, 73], противовоспалительных цитокинов [74], а также перепрограммирует провоспалительные макрофаги в их противовоспалительные фенотипы [75].

Референтным препаратом урсодезоксихолевой кислоты как в Евросоюзе, так и в Российской Федерации является препарат Урсофальк с доказанной эффективностью и безопасностью, который входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Подтверждением более высокой терапевтической эффективности референтного препарата Урсофальк в сравнении с другими препаратами УДХК других производителей являются данные недавнего метаанализа [76], показавшего, что Урсофальк оказался значимо эффективнее других препаратов УДХК в растворении билиарного сладжа как при оценке через 3 месяца терапии (ОШ = 3,183; 95% ДИ 1,495–6,777), так и при 6-месячном курсе (ОШ = 4,614; 95% ДИ 2,881–7,388).

## ПЕРСПЕКТИВЫ

Таким образом, НАЖБП следует рассматривать как мультисистемное заболевание, одним из проявлений которого является снижение МПК. НАЖБП влияет на метаболизм костной ткани посредством изменений в системном иммунном ответе и иммунном статусе костного мозга, модулируя уровень провоспалительных цитокинов и гормонов, состав микробиоты, метаболизм КЦЖК и целостность кишечного барьера. Нормализация взаимодействия между микробиомом, иммунитетом и метаболизмом костной ткани может открыть новые направления для лечения остеопороза в будущем.

Поскольку НАЖБП и остеопороз являются коморбидными заболеваниями, лечение остеопороза может влиять на прогрессирование НАЖБП и своевременное лечение НАЖБП может снижать риски, связанные с остеопорозом. Исследования продемонстрировали антиостеопоротические свойства некоторых препаратов, применяемых для лечения НАЖБП (например, витамин E, обетихолевая кислота, семаглутид), в то время

как другие (например, пиоглитазон, канаглифлозин) были связаны с повышенным риском переломов, и их необходимо избегать применять у пациентов с НАЖБП и сопутствующим остеопорозом, особенно у тех, у кого высокий риск переломов [77]. Напротив, некоторые антиостеопоротические препараты, такие как деносумаб, оказывали позитивное действие на течение НАЖБП, в то время как другие (ралоксифен) — оказывали неблагоприятное действие [77].

Перспективным подходом, позволяющим повысить эффективность лечения пациентов с НАЖБП, представляется назначение бутирата.

На 2-м Международном конгрессе по пробиотикам, состоявшемся в Санкт-Петербурге в 2009 году, было высказано мнение о том, что будущее за препаратами на основе сигнальных молекул, продуцируемых микробиотой.

В этой связи следует рассмотреть перспективы применения бутирата в комплексной терапии НАЖБП, основные эффекты которого сводятся к регуляции системного и местного воспаления, выработке гормонов, регулирующих аппетит, — ГПП-1 РУУ, снижению инсулинорезистентности, улучшению гликемического профиля, восстановлению целостности кишечного барьера, висцеральной чувствительности кишечника, стимуляции собственной бутират-продуцирующей микробиоты [37].

Как было показано выше, бутират оказывает множество плейотропных эффектов на макроорганизм, включая влияние на гормональную систему, процессы воспаления и состояние костной ткани.

В России в качестве источника масляной кислоты (бутирата) зарегистрирован препарат Закофальк® NMX, в котором помимо масляной кислоты содержится второй действующий компонент — инулин, растворимое пищевое волокно, которое создает питательную среду для микробиоты кишечника, тем самым стимулируя рост полезных бактерий, оказывая пребиотическое действие. В результате метаболизма инулина бактериями кишки также образуется эндогенная масляная кислота.

Закофальк® NMX не содержит лактозы, казеина и глютена, поэтому подходит больным с непереносимостью глютена и лактозы.

Второй компонент препарата Закофальк® NMX — инулин. Инулин является одним из широко применяемых классических пребиотиков. В результате метаболизма инулина бактериями кишки также образуется эндогенная масляная кислота. Инулин не переваривается пищеварительными ферментами человека и, попадая в толстую кишку, стимулирует рост собственной микробиоты человека и образование полезных бактериальных метаболитов, оказывающих влияние не только на обменные процессы в клетках толстой кишки, но и на обмен веществ в целом.

Благодаря разработке новых лекарственных форм с доставкой активного вещества непосредственно в толстую кишку появились пероральные препараты, содержащие «чистый» бутират в эффективно заданной дозе.

Чтобы в полной мере реализовать свои основные биологические функции, масляная кислота при приеме внутрь должна попадать в толстую кишку, избегая преждевременного всасывания в вышележащих отделах желудочно-кишечного тракта. Это становится возможным благодаря использованию специальной технологии на основе полимерной мультиматриксной структуры NMX, позволяющей таблеткам преодолевать в неизменном виде желудок и тонкий кишечник и достигать толстой кишки. На всем протяжении толстой кишки происходит постепенное высвобождение активных веществ. Полимерная мультиматриксная систе-

ма обеспечивает действие масляной кислоты и инулина на протяжении всего толстого кишечника в течение 24 часов.

Способ применения и дозировка: взрослым по 3–4 таблетки в день до еды. Таблетки не разжевывать. Продолжительность приема не менее 30 дней. В зависимости от исходного уровня дефицита масляной кислоты и инулина возможно уменьшение количества принимаемых таблеток до 1–2 в день [78]. **ЛВ**

#### Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

#### Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

#### Литература/References

1. Younossi Z. M., Golabi P., Paik J. M., Henry A., van Dongen C., Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023; 77 (4): 1335–1347. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004.
2. Белая Ж. Е., Белова К. Ю., Бирюкова Е. В., Дедов И. И., Дзеранова Л. К., Дрпкин О. М., Древал А. В., Дубовицкая Т. А., Дудинская Е. Н., Ершова О. Б., Загородний Н. В., Илюхина О. Б., Канис Д. А., Крыкова И. В., Лесняк О. М., Мамедова Е. О., Марченкова Л. А., Мельниченко Г. А., Никанкина Л. В., Никитинская О. А., Петряйкина А. В., Пизарова Е. А., Родионова С. С., Рожинская Л. Я., Скрипникова И. А., Тарбаева Н. В., Ткачева О. Н., Торопцова Н. В., Фарба Л. Я., Цориев Т. Т., Чернова Т. О., Юренина С. В., Якушевская О. В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021; 24 (2): 4–47. <https://doi.org/10.14341/osteol2930>.  
Belaya Zh. E., Belova K. Yu., Biryukova E. V., Dedov I. I., Dzeranova L. K., Drapkina O. M., Dreval A. V., Dubovitskaya T. A., Dudinskaya E. N., Ershova O. B., Zagorodniy N. V., Ilyukhina O. B., Kanis D. A., Kryukova I. V., Lesnyak O. M., Mamedova E. O., Marchenkova L. A., Melnichenko G. A., Nikankina L. V., Nikitinskaya O. A., Petryaikina A. V., Pigarova E. A., Rodionova S. S., Rozhinskaya L. Ya., Skripnikova I. A., Tarbaeva N. V., Tkacheva O. N., Toroptsova N. V., Farba L. Ya., Tsoriev T. T., Chernova T. O., Yureneva S. V., Yakushevskaya O. V. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2021; 24 (2): 4–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteol2930>
3. Xiao P. L., Cui A. Y., Hsu C. J., Peng R., Jiang N., Xu X. H., et al. Global, regional prevalence, and risk factors of osteoporosis according to the World Health Organization diagnostic criteria: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis Int*. 2022; 33 (10): 2137–2153. DOI: 10.1007/s00198-022-06454-3.
4. Compston J. E., McClung M. R., Leslie W. D. Osteoporosis. *Lancet*. 2019; 393 (10169): 364–376. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3.
5. Hassan A. M., Haridy M. A., Shoaier M. Z., et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with decreased bone mineral density in upper Egyptian patients. *Sci Rep*. 2023; 13, 4353. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31256-w>.
6. Musio Alessandra, Perazza F., Leoni L., Stefanini B., Dajti E., Menozzi R., Petroni M. L., Colecchia A., Ravaoli F. Osteosarcopenia in NAFLD/MAFLD: An Underappreciated Clinical Problem in Chronic Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24 (8): 7517. 10.3390/ijms24087517.
7. Yang Y. J., Kim D. J. An overview of the molecular mechanisms contributing to musculoskeletal disorders in chronic liver disease: osteoporosis, sarcopenia, and osteoporotic sarcopenia. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (5): 2604. DOI: 10.3390/ijms22052604.
8. Tang M., Jiang Y., Jia H., Patpur B. K., Yang B., Li J., et al. Osteopontin acts as a negative regulator of autophagy accelerating lipid accumulation during the development of nonalcoholic fatty liver disease. *Artif cells nanomedicine Biotechnol*. 2020; 48 (1): 159–168. DOI: 10.1080/21691401.2019.1699822.
9. Клаан Н. К., Пронина Т. А., Акиншина Л. П., Решетникова В. В. Ядерный фактор каппа в (NF-κB) в качестве мишени для действия природных противоопухолевых соединений. *Российский биотерапевтический журнал*. 2014; 1 (13): 3–8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/yadernyy-faktor-kappa-v-nf-kb-v-kachestve-misheni-dlya-deystviya-prirodnykh-protivoopuholevykh-soedineniy> (дата обращения: 05.09.2024)
10. Клаан Н. К., Пронина Т. А., Акиншина Л. П., Решетникова В. В. Nuclear factor kappa in (NF-κB) as a target for the action of natural antitumour compounds. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*. 2014; 1 (13): 3–8. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/yadernyy-faktor-kappa-v-nf-kb-v-kachestve-misheni-dlya-deystviya-prirodnykh-protivoopuholevykh-soedineniy> (Accessed: 05.09.2024)

10. Ярославцева М. В., Ульянова И. Н., Галстян Г. Р. Система остеопротегерин (OPG) -лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) при диабетической нейроостеоартропатии и облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей. Сахарный диабет. 2007; 10 (2): 24-27. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5792>.
- Yaroslavtseva M. V., Ulyanova I. N., Galstyan G. R. Osteoprotegerin (OPG)-ligand receptor-activator of nuclear factor kappa-B (RANKL) system in diabetic neuroosteoarthropathy and obliterative atherosclerosis of lower limb arteries. Sakharnyi diabet. 2007; 10 (2): 24-27. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5792>
11. Desentis-Desentis M. F., Rivas-Carrillo J. D., Sánchez-Enríquez S. Protective role of osteocalcin in diabetes pathogenesis. Journal of Bone and Mineral Metabolism. 2020; 6 (38): 765-771.
12. Yang L., Yang C. Q. Liver cirrhosis and secondary osteoporosis. Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi = Chin J Hepatol. 2021; 29 (3): 204-208. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210208-00078.
13. Behera J., Ison J., Tyagi S. C., Tyagi N. The role of gut microbiota in bone homeostasis. Bone. 2020; 135: 115317. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115317.
14. Pandey H., Tang D. W. T., Wong S. H., Lal D. Gut Microbiota in Colorectal Cancer: Biological Role and Therapeutic Opportunities. Cancers (Basel). 2023; 15 (3): 866.
15. Behera J, Ison J, Tyagi SC, Tyagi N. The role of gut microbiota in bone homeostasis. Bone. 2020; 135: 115317. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115317.
16. Xu Z., Xie Z., Sun J., Huang S., Chen Y., Li C., Sun X., Xia B., Tian L., Guo C., et al. Gut Microbiome Reveals Specific Dysbiosis in Primary Osteoporosis. Front. Cell Infect. Microbiol. 2020; 10: 160.
17. Cronin O., Keohane D. M., Cormac E. M., Nugent H., Nugent M., Molloy C., O'Toole P. W., Shanahan F., Molloy M. G., et al. Gut microbiota alterations associated with reduced bone mineral density in older adults. Rheumatology. 2019; 58: 2295-2304.
18. Wei M., Li C., Dai Y., Zhou H., Cui Y., Zeng Y., Huang Q., Wang Q. High-Throughput Absolute Quantification Sequencing Revealed Osteoporosis-Related Gut Microbiota Alterations in Han Chinese Elderly. Front. Cell Infect. Microbiol. 2021; 11: 630372.
19. Meyer C., Brockmueller A., Ruiz de Porras V., Shakibaei M. Microbiota and Resveratrol: How Are They Linked to Osteoporosis? Cells. 2024; 13: 1145. <https://DOI.org/10.3390/cells13131145>.
20. Wu H. J., et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. Immunity. 2010; 32: 815-827. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.06.001.
21. Tan T. G., et al. Identifying species of symbiont bacteria from the human gut that, alone, can induce intestinal Th17 cells in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016; 113: E8141-E8150. DOI: 10.1073/pnas.1617460113.
22. Tu Y., Yang R., Xu X., Zhou X. The microbiota-gut-bone axis and bone health. J Leukoc Biol. 2021; 110 (3): 525-537. DOI: 10.1002/JLB.3MR0321-755R.
23. Chelakkot C., Ghim J., Ho Ryu S. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. Exp & Mol Med. 2018; 50.
24. Lucas S., Omata Y., Hofmann J., et al. Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathological bone loss. Nature Communications. 2018; 9 (1): 55. DOI: 10.1038/s41467-017-02490-4.
25. Hamilton M. K., et al. Changes in intestinal barrier function and gut microbiota in high-fat diet-fed rats are dynamic and region-dependent. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. May 15; 308 (10): G840-851. DOI: 10.1152/ajpgi.00029.2015.
26. Hou G. Q., et al. Lipopolysaccharide (LPS) promotes osteoclast differentiation and activation by enhancing the MAPK pathway and COX-2 expression in RAW264.7 cells. Int J Mol Med. 2013; 32 (2): 503-510. DOI: 10.3892/ijmm.2013.1406.
27. Li L., Rao S., Cheng Y., Zhuo X., Deng C., Xu N., Yang L. Microbial osteoporosis: The interplay between the gut microbiota and bones via host metabolism and immunity. Microbiology Open. 2019; 8 (8). 10.1002/mbo3.810.
28. Chongwatpol P., et al. Implications of compromised zinc status on bone loss associated with chronic inflammation in C57BL/6 mice. J Inflamm Res. 2015; 8: 117-128. DOI: 10.2147/JIR.S82261.
29. Boutagy N. E., McMillan R. P., Frisard M. I., et al. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? Biochimie. 2016; 124: 11-20. <https://DOI.org/10.1016/j.biochi.2015.06.020>.
30. Kozarcanin H., Lood C., Mumthe-Fog L., et al. The lectin complement pathway serine proteases (MASPs) represent a possible crossroad between the coagulation and complement systems in thromboinflammation. J Thromb Haemost. 2016; 14 (3): 531-545. <https://doi.org/10.1111/jth.13208>.
31. Lau W. L., Kalantar-Zadeh K., Vaziri N. D. The Gut as a Source of Inflammation in Chronic Kidney Disease. Nephron. 2015; 130 (2): 92-98. <https://DOI.org/10.1159/000381990>.
32. Li L., Rao S., Cheng Y., Zhuo X., Deng C., Xu N., Yang L. Microbial osteoporosis: The interplay between the gut microbiota and bones via host metabolism and immunity. Microbiology Open. 2019; 8(8). 10.1002/mbo3.810.
33. Abboud M., Papandreou D. Gut Microbiome, Probiotics and Bone: An Updated Mini Review. Open Access Maced J Med Sci. 2019; 7 (3): 478-481. DOI: 10.3889/oamjms.2019.047.
34. Upadhyay J., Farr O. M., Mantzoros C. S. The role of leptin in regulating bone metabolism. Metabolism. 2015; 64 (1): 105-113. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.021.
35. Ducey P., Karsenty G. The two faces of serotonin in bone biology. J Cell Biol. 2010; 191 (1): 7-13. DOI: 10.1083/jcb.201006123.
36. Upadhyay J., Farr O. M., Mantzoros C. S. The role of leptin in regulating bone metabolism. Metabolism. 2015; 64 (1): 105-113. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.021.
37. Звенигородская Л. А., Шинкин М. В., Мкртумян А. М. и др. Роль печени и микрофлоры желудочно-кишечного тракта в патогенезе сахарного диабета 2-го типа и ожирения. Эффективная фармакотерапия. 2020; 36 (16): 32-42. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-36-32-42.
38. Markowiak-Kopec P., Sliżewska K. The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome. Nutrients. 2020; 12: 1107.
39. Kondo T., Chiba T., Tousei Yu. Short-chain fatty acids, acetate and propionate, directly upregulate osteoblastic differentiation. Int. J. Food Sci. Nutr. 2022; 73: 800-808. DOI: 10.1080/09637486.2022.2078285.
40. Tu Y., Yang R., Xu X., Zhou X. The microbiota-gut-bone axis and bone health. J Leukoc Biol. 2021; 110 (3): 525-537. DOI: 10.1002/JLB.3MR0321-755R.
41. Markowiak-Kopec P., Sliżewska K. The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome. Nutrients. 2020; 12: 1107.
42. Kondo T., Chiba T., Tousei Yu. Short-chain fatty acids, acetate and propionate, directly upregulate osteoblastic differentiation. Int. J. Food Sci. Nutr. 2022; 73: 800-808. DOI: 10.1080/09637486.2022.2078285.
43. Tyagi A. M., Yu M., Darby T. M., Vaccaro C., Li J. Y., Owens J. A., Hsu E., Adams J., Weitzmann M. N., Jones R. M., et al. The Microbial Metabolite Butyrate Stimulates Bone Formation via T Regulatory Cell-Mediated Regulation of WNT10B Expression. Immunity. 2018; 49: 1116-1131.
44. He Y., Chen Y. The potential mechanism of the microbiota-gut-bone axis in osteoporosis: A review. Osteoporos. Int. 2022; 33: 2495-25063.
45. Wallimann A., Magrath W., Pugliese B., Stocker N., Westermann P., Heider A., Gehweiler D., Zeiter S., Claesson M. J., Richards R. G., Akdis C. A., Hernandez C. J., O'Mahony L., Thompson K., Moriarty T. F. Butyrate Inhibits Osteoclast Activity In Vitro and Regulates Systemic Inflammation and Bone Healing in a Murine Osteotomy Model Compared to Antibiotic-Treated Mice. Mediators Inflamm. 2021; 2021: 8817421. DOI: 10.1155/2021/8817421.
46. Rosser E. C., Piper C. J. M., Matei D. E., et al. Microbiota-derived metabolites suppress arthritis by amplifying aryl-hydrocarbon receptor activation in regulatory b cells. Cell Metabolism. 2020; 31 (4): 837-851. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.03.003.
47. Sun G., Wang Y., Ti Y., Wang J., Zhao J., Qian H. Regulatory b cell is critical in bone union process through suppressing proinflammatory cytokines and stimulating foxp3 in treg cells. Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology. 2017; 44 (4): 455-462. DOI: 10.1111/1440-1681.12719.
48. Ono T., Okamoto K., Nakashima T., et al. IL-17-producing  $\gamma\delta$  T cells enhance bone regeneration. Nature Communications. 2016; 7 (1, article 10928). DOI: 10.1038/ncomms10928.
49. Prystaz K., Kaiser K., Kovtun A., et al. Distinct effects of il-6 classic and trans-signaling in bone fracture healing. The American Journal of Pathology. 2018; 188 (2): 474-490. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.10.011.
50. Ervin S. M., Li H., Lim L., Roberts L. R., Liang X., Mani S., Redinbo M. R. Gut microbial  $\beta$ -glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome that reactivate estrogens. J. Biol. Chem. 2019; 294: 18586-18599.
51. Li J.-Y., Yu M., Pal S., Tyagi A. M., Dar H., Adams J., Weitzmann M. N., Jones R. M., Pacifici R. Parathyroid hormone-dependent bone formation requires butyrate production by intestinal microbiota. J. Clin. Invest. 2020; 130: 1767-1781.
52. Das M., Cronin O., Keohane D. M., Cormac E. M., Nugent H., Nugent M., Molloy C., O'Toole P. W., Shanahan F., Molloy M. G., et al. Gut microbiota alterations associated with reduced bone mineral density in older adults. Rheumatology. 2019; 58: 2295-2304.
53. Singh P., Rawat A., Alwakeel M., Sharif E., Al Khodor S. The potential role of vitamin D supplementation as a gut microbiota modifier in healthy individuals. Sci. Rep. 2020; 10: 21641.
54. Wei M., Li C., Dai Y., Zhou H., Cui Y., Zeng Y., Huang Q., Wang Q. High-Throughput Absolute Quantification Sequencing Revealed Osteoporosis-Related Gut Microbiota Alterations in Han Chinese Elderly. Front. Cell Infect. Microbiol. 2021; 11: 630372.
55. Tu Y., Yang R., Xu X., Zhou X. The microbiota-gut-bone axis and bone health. J Leukoc Biol. 2021; 110 (3): 525-537. DOI: 10.1002/JLB.3MR0321-755R. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7061317/>.
56. Loomes K. M., Spino C., Goodrich N. P., Hangartner T. N., Marker A. E., Heubi J. E., et al. Bone Density in Children With Chronic Liver Disease Correlates With Growth and Cholestasis. Hepatology. 2019; 69 (1): 245-257. DOI: 10.1002/hep.30196.

56. Zhao Y. X., Song Y. W., Zhang L., Zheng F. J., Wang X. M., Zhuang X. H., Wu F., Liu J. Association between bile acid metabolism and bone mineral density in postmenopausal women. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020; 75: e1486. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1486.
57. Zhao Y. X., Song Y. W., Zhang L., Zheng F. J., Wang X. M., Zhuang X. H., Wu F., Liu J. Association between bile acid metabolism and bone mineral density in postmenopausal women. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020; 75: e1486. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1486.
58. Schmid A., Neumann H., Karrasch T., Liebisch G., Schäffler A. Bile acid metabolome after an oral lipid tolerance test by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *PLoS One*. 2016; 11 (2): e0148869. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148869>.
59. Загоскин П. П., Ерылкина Е. И. Желчные кислоты – новый тип стероидных гормонов, регулирующих неспецифические энергозатраты организма (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2020; 12 (5): 114–128. <http://www.stm-journal.ru/ru/numbers/2020/5/1673/html>
60. Han C. Y. Update on FXR biology: promising therapeutic target? *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (7): 2069. <https://doi.org/10.3390/ijms19072069>.
61. De Magalhaes Filho C. D., Downes M., Evans R. M. Farnesoid X receptor an emerging target to combat obesity. *Dig Dis*. 2017; 35 (3): 185–190. <https://doi.org/10.1159/000450909>.
62. Bozadjieva N., Heppner K. M., Seeley R. J. Targeting FXR and FGF19 to Treat Metabolic Diseases—Lessons Learned From Bariatric Surgery. *Diabetes*. 2018; 67 (9): 1720–1728. DOI: 10.2337/dbi17-0007.
63. Zhao Y. X., Song Y. W., Zhang L., Zheng F. J., Wang X. M., Zhuang X. H., Wu F., Liu J. Association between bile acid metabolism and bone mineral density in postmenopausal women. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020; 75: e1486. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1486.
64. Cho S. W., An J. H., Park H., Yang J., Choi H. J., Kim S. W., et al. Positive regulation of osteogenesis by bile acid through FXR. *J Bone Miner Res*. 2013; 28 (10): 2109–2121. DOI: 10.1002/jbmr.1961.
65. Id Boufker H., Lagneaux L., Fayyad-Kazan H., Badran B., Najar M., Wiedig M., et al. Role of farnesoid X receptor (FXR) in the process of differentiation of bone marrow stromal cells into osteoblasts. *Bone*. 2011; 49 (6): 1219–1231. DOI: 10.1016/j.bone.2011.08.013.
66. Keitel V., Stindt J., Häussinger D. Bile acid-activated receptors: GPBAR1 (TGR5) and other G protein-coupled receptors. *Handb Exp Pharmacol* 2019; 256: 19–49. [https://doi.org/10.1007/164\\_2019\\_230](https://doi.org/10.1007/164_2019_230).
67. Deutschmann K., Reich M., Klindt C., Dröge C., Spomer L., Häussinger D., Keitel V. Bile acid receptors in the biliary tree: TGR5 in physiology and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018; 1864 (4 Pt B): 1319–1325. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.08.021>.
68. Chen X., Yan L., Guo Z., Chen Y., Li M., Huang C., Chen Z., Meng X. Chenodeoxycholic acid attenuates high-fat diet-induced obesity and hyperglycemia via the G protein-coupled bile acid receptor 1 and proliferator-activated receptor  $\gamma$  pathway. *Exp Ther Med*. 2017; 14 (6): 5305–5312. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5232>.
69. Su J., Zhang Q., Qi H., Wu L., Li Y., Yu D., Huang W., Chen W. D., Wang Y. D. The G-protein-coupled bile acid receptor Gpbar1 (TGR5) protects against renal inflammation and renal cancer cell proliferation and migration through antagonizing NF- $\kappa$ B and STAT3-signaling pathways. *Oncotarget*. 2017; 8 (33): 54378–54387. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17533>.
70. Mackowiak B., Hodge J., Stern S., Wang H. The roles of xenobiotic receptors: beyond chemical disposition. *Drug Metab Dispos*. 2018; 46 (9): 1361–1371. <https://doi.org/10.1124/dmd.118.081042>.
71. Lajczak N. K., Saint-Criq V., O'Dwyer A. M., Perino A., Adorini L., Schoonjans K., Keely S. J. Bile acids, deoxycholic acid, and ursodeoxycholic acid differentially regulate human  $\beta$ -defensin-1 and -2 secretion by colonic epithelial cells. *FASEB J*. 2017; 31 (9): 3848–3857. <https://doi.org/10.1096/fj.201601365R>.
72. Jiang X., Lian M., Li Y., Zhang W., Wang Q., Wei Y., Zhang J., Chen W., Xiao X., Miao Q., Bian Z., Qiu D., Fang J., Ansari A. A., Leung P. S. C., Coppel R. L., Tang R., Gershwin M. E., Ma X. The immunobiology of mucosal-associated invariant T cell (MAIT) function in primary biliary cholangitis: regulation by cholic acid induced Interleukin-7. *J Autoimmun*. 2018; 90: 64–75. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.01.007>.
73. O'Dwyer A. M., Lajczak N. K., Keyes J. A., Ward J. B., Greene C. M., Keely S. J. Ursodeoxycholic acid inhibits TNF $\alpha$ -induced IL-8 release from monocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016; 311 (2): G334–G341. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00406.2015>.
74. Chiang J. Y. Bile acid metabolism and signaling. *Compr Physiol*. 2013; 3 (3): 1191–1212. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120023>.
75. Wammers M., Schupp A. K., Bode J. G., Ehling C., Wolf S., Deenen R., Köhrer K., Häussinger D., Graf D. Reprogramming of pro-inflammatory human macrophages to an anti-inflammatory phenotype by bile acids. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 255. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18305-x>.
76. Кучерявый Ю. А., Черемушкин С. В. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (12): 860–864. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201429. *Kucheryavy Yu. A., Cheremushkin S. V.* Evaluation of therapeutic efficacy of the reference preparation ursodeoxycholic acid and its analogues in dissolution of biliary sludge: a metaanalysis. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (12): 860–864. (In Russ.) DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201429
77. Vachliotis I. D., Anastasilakis A. D., Goulas A., Goulis D. G., Polyzos S. A. Nonalcoholic fatty liver disease and osteoporosis: A potential association with therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab*. 2022; 24 (9): 1702–1720. DOI: 10.1111/dom.14774. 78. <https://www.rlsnet.ru/>.

**Сведения об авторах:**

**Лялюкова Елена Александровна**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 644037, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; заведующая кафедрой госпитальной терапии и последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Майкопский государственный технологический университет, медицинский институт»; Россия, 385000, Майкоп, ул. Пушкина, 177; [lyalyukova@rambler.ru](mailto:lyalyukova@rambler.ru)

**Чернышева Елена Николаевна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой кардиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121; [lana.chernysheva@inbox.ru](mailto:lana.chernysheva@inbox.ru)

**Лялюков Александр Васильевич**, аспирант кафедры госпитальной терапии и последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Майкопский государственный технологический университет, медицинский институт»; Россия, 385000, Майкоп, ул. Пушкина, 177; [losangeles116@gmail.com](mailto:losangeles116@gmail.com)

**Information about the authors:**

**Elena A. Ljaljukova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine of the Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; Head of the Department of Hospital Therapy and Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Maikop State Technological University, Medical Institute; 177 Pushkina str., Maikop, 385000, Russia; [lyalyukova@rambler.ru](mailto:lyalyukova@rambler.ru)

**Elena N. Chernysheva**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Cardiology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya Str., Astrakhan, 414000, Russia; [lana.chernysheva@inbox.ru](mailto:lana.chernysheva@inbox.ru)

**Aleksandr V. Lyalyukov**, PhD student of the Department of Hospital Therapy and Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Maikop State Technological University, Medical Institute; 177 Pushkina str., Maikop, 385000, Russia; [losangeles116@gmail.com](mailto:losangeles116@gmail.com)

Поступила/Received 10.11.2024

Поступила после рецензирования/Revised 24.12.2024

Принята в печать/Accepted 26.12.2024