



Роль микробиоты кишечника, короткоцепочечных жирных и желчных кислот в развитии желчнокаменной болезни

Е. А. Лялюкова¹

Т. Н. Макаров²

А. В. Лялюков³

Н. С. Чеужева⁴

¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, lyalykova@rambler.ru,

<https://orcid.org/0000-0003-4878-0838>

² Майкопский государственный технологический университет, медицинский институт, Майкоп, Россия, eurozinclab@gmail.com

³ Майкопский государственный технологический университет, медицинский институт, Майкоп, Россия, losangeles116@gmail.com, <https://orcid.org/0001-5902-6713>

⁴ Адыгейская республиканская клиническая больница, Майкоп, Россия, ardkb@adygheya.gov.ru

Резюме

Введение. Желчнокаменная болезнь остается одной из наиболее распространенных патологий гепатобилиарной системы. **Цель работы.** Систематизация современных данных о патогенезе желчнокаменной болезни, роли желчных и короткоцепочечных жирных кислот, микробиоты кишечника в развитии системного воспаления и образовании холестериновых камней в желчном пузыре.

Результаты. Патогенез формирования холестериновых камней зависит от взаимодействия ряда патогенетических факторов, наиболее значимыми из которых являются генетическая предрасположенность, нарушение баланса между компонентами желчи (холестерин, желчные кислоты, фосфолипиды), моторные нарушения билиарного тракта и системное воспаление. Желчным кислотам принадлежит ведущая роль в стабилизации физико-коллоидных свойств желчи. Нарушения микробиоценоза кишечника сопровождаются недостаточной продукцией гидрофильной урсодезоксихолевой кислоты и всасыванием токсичных первичных желчных кислот. Напротив, урсодезоксихолевая кислота обладает широким спектром плейотропных эффектов, включая изменения в пуле желчных кислот, выступает в качестве цитопротектора, иммуномодулирующего и желчегонного средства. Микробиота желчного пузыря тесно взаимодействует с микробиотой кишечника. Короткоцепочечные желчные кислоты, продуцируемые кишечной микробиотой, ингибируют патогенную микрофлору, стимулируют иммунную систему к специальному иммунному ответу, замедляют воспалительные реакции, являются универсальными сигнальными молекулами, участвующими во внутри- и межклеточной передаче информации. Один из путей – это взаимодействие с ядерным ацетилкоэнзимом А, регулирующим экспрессию генов, ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов. Из-за небольшого размера путем пассивной диффузии через клеточную мембрану либо активным транспортом через транспортеры, связанные с натрием, короткоцепочечные желчные кислоты проникают в цитоплазму и даже в ядро эукариотических клеток, где вызывают ингибиторную активность гистондеацетилазы, регулируя ацетилирование, то есть эпигенетически зависимую экспрессию генов, связанных с пролиферацией клеток, дифференцировкой, целостностью эпителия и иммунным ответом.

Заключение. Короткоцепочечные и обычные желчные кислоты являются ключевыми молекулами в регуляции оси «кишечник – печень – желчный пузырь», что может иметь решающее значение для разработки новых терапевтических подходов в лечении заболеваний билиарного тракта.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холестериновые камни, патогенез, воспаление, желчные кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты, масляная кислота (бутират), урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Лялюкова Е. А., Макаров Т. Н., Лялюков А. В., Чеужева Н. С. Роль микробиоты кишечника, короткоцепочечных жирных и желчных кислот в развитии желчнокаменной болезни. Лечащий Врач. 2025; 7-8 (28): 22-27. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.8.003>

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

The role of gut microbiota, short-chain fatty acids, and bile acids in the development of gallstone disease

Elena A. Ljaljukova¹ 

Timur N. Makarov²

Aleksandr V. Lyalyukov³

Natella S. Cheuzheva⁴

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia, lyalykova@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4878-0838>

² Maikop State Technological University, Medical Institute Maikop, Russia, eurozinclab@gmail.com

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

⁴ Adygea Republican Clinical Hospital, Maikop, Russia, ardkb@adygheya.gov.ru

Abstract

Background. Gallstone disease remains one of the most common pathologies of the hepatobiliary system.

Objective. The purpose of this review is to systematize current data on the pathogenesis of gallstone disease, the role of bile acids and short-chain fatty acids, and gut microbiota in the development of systemic inflammation leading to the formation of cholesterol gallstones.

Results. The pathogenesis of cholesterol gallstone formation involves several factors, the most significant of which include genetic predisposition, imbalance between bile components (such as cholesterol, bile acids, and phospholipids), motility disorders of the biliary tract, and systemic inflammation. Bile acids play a key role in stabilizing the physicochemical and colloidal properties of bile. Disruptions in gut microbiota lead to insufficient production of hydrophilic ursodeoxycholic acid and increased absorption of toxic primary bile acids. In contrast, ursodeoxycholic acid exhibits a wide range of pleiotropic effects, including modulation of the bile acid pool, acting as a cytoprotective, immunomodulatory, and choleric agent. The gallbladder microbiota closely interacts with the gut microbiota. Short-chain fatty acids, produced by gut microbiota, inhibit pathogenic bacteria, stimulate the immune system to mount a specific response, and mitigate inflammatory reactions. They serve as universal "signaling" molecules involved in intra- and intercellular communication. One mechanism involves interaction with nuclear acetyl-CoA, regulating the expression of genes responsible for pro-inflammatory cytokine production. Due to their small size, short-chain fatty acids passively diffuse through cell membranes or are actively transported via sodium-coupled transporters, entering the cytoplasm and even the nucleus of eukaryotic cells. There, they inhibit histone deacetylase activity, regulating acetylation and thus epigenetically dependent gene expression related to cell proliferation, differentiation, epithelial integrity, and immune response.

Conclusion. Short-chain fatty acids and bile acids are key molecules in regulating the "gut-liver-gallbladder" axis, which may be crucial for developing new therapeutic approaches for biliary tract diseases.

Keywords: gallstone disease, cholesterol stones, pathogenesis, inflammation, bile acids, short-chain fatty acids, butyrate, ursodeoxycholic acid

For citation: Ljaljukova E. A., Makarov T. N., Lyalyukov A. V., Cheuzheva N. S. The role of gut microbiota, short-chain fatty acids, and bile acids in the development of gallstone disease. Lechaschi Vrach. 2025; 7-8 (28): 22-27. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.8.003>

Conflict of interests. Not declared.

 желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — хроническое заболевание с генетической предрасположенностью, при котором наблюдается образование камней в желчных путях [1], характеризуется достаточно высокой распространенностью (10–25%) [2]. При этом в последние годы отмечается неуклонный рост данной патологии как среди мужчин, так и женщин [3, 4]. ЖКБ представляет собой сложное многофакторное заболевание, в основе патогенеза которого лежат метаболические расстройства, анатомо-функциональные изменения желчевыводящей системы и воспаление [2].

Состав камней зависит от этиологии. Холестерин является основным компонентом наиболее распространенного типа желчных камней: около 75% желчных камней — это холестериновые камни, связанные с метаболическими нарушениями, такими как дислипидемия, ожирение, резистентность к инсулину и диеты с высоким содержанием насыщенных жиров и низким содержанием клетчатки. Ключевым аспектом патогенеза является изменение состава желчи, в частности, дисбаланс желчных кислот (ЖК) [2].

Превращение первичных ЖК во вторичные и третичные происходит под действием микробиоты толстого кишечника.

ЖК, в свою очередь, определяют поддержание коллоидной стабильности желчи, их дефицит или нарушение синтеза приводят к кристаллизации холестерина [5].

Заболевание ассоциировано с высоким риском развития осложнений, таких как острый холецистит, холангит, панкреатит и другие. Современные подходы к лечению ЖКБ включают как консервативные, так и хирургические методы. При этом холецистэктомия занимает из года в год лидирующее место в структуре оперативных вмешательств, что делает ЖКБ важной медико-социальной проблемой.

Однако операция не позволяет решить многие проблемы больного с ЖКБ: она не влияет на физико-химические свойства желчи, после холецистэктомии с высокой частотой формируются постхолецистэктомические синдромы, происходит образование новых камней уже в желчных протоках. После удаления желчного пузыря усугубляются нарушения секреции и рециркуляции ЖК, что связано не только с моторно-тоническими изменениями билиарного тракта после холецистэктомии, но и дисбиотическими изменениями в кишечнике, нарушающими метаболизм ЖК и повышающими риск образования новых конкрементов [6, 7].

Гастроэнтерология

В качестве мер первичной профилактики в последние годы рассматриваются методы, основанные на молекулярно-генетических и метаболомных подходах, применении про- и пре-биотиков [8-10].

Целью данного обзора было систематизировать современные данные о патогенезе ЖКБ, роли желчных и короткоцепочечных жирных кислот, микробиоты кишечника в развитии системного воспаления и образовании холестериновых камней в желчном пузыре.

Патогенез ЖКБ, в частности холестериновых камней, включает взаимодействие ряда патогенетических факторов, среди которых можно выделить наиболее значимые:

1. Нарушение баланса между компонентами желчи, такими как холестерин, ЖК и фосфолипиды, что приводит к перенасыщению желчи холестерином.

2. Нарушение сократительной функции желчного пузыря (гипомоторная дискинезия), дисфункция сфинктера Одди, аномалии желчных протоков и другие, что создает условия для нарушений оттока желчи и образования камней.

3. Воспалительные изменения слизистой оболочки желчного пузыря.

Нарушение баланса между основными компонентами желчи обусловлено сложными взаимодействиями генетических, метаболических и экологических факторов. Генетическая составляющая играет значительную роль, о чем свидетельствуют исследования полиморфизмов генов, связанных с метаболизмом холестерина и ЖК (гены, отвечающие за метаболизм холестерина в печени, аполипопротеина, муцин-подобного протокадгерина, гены рецепторов роста фибробластов и другие) [8].

Метаболические изменения, такие как ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа, дислипидемии, питание с высоким содержанием жиров и низким содержанием клетчатки – все это факторы, приводящие к эпигенетическим изменениям и представляющие основу анатомо-функциональных изменений желчевыводящей системы (ЖВС) и инициации воспаления [8].

Кишечник с разнообразием микробиоты следует рассматривать как источник хронического воспаления, в том числе в билиарном тракте. Микробиота желчного пузыря тесно взаимодействует с микробиотой кишечника [11].

Бактериальная транслокация происходит в условиях нарушений моторики. Микробиота проникает в ЖВС через сфинктер Одди или гематогенным путем. Микробиота и продукты ее деятельности короткоцепочечные ЖК (КЦЖК) влияют на секрецию холецистокинина, модулируют гены муцина, что способствует образованию зародышей холестериновых желчных камней [9]. Одним из первых исследований, продемонстрировавших роль микробиоты в формировании камней в желчном пузыре, было исследование, в котором *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus plantarum* изменяли состав ЖК в печени и сыворотке крови мышей, получавших литогенную диету [12].

Универсальные механизмы, лежащие в основе как полезных, так и вредных бактериальных эффектов, включают в себя различные регуляторные пути в лимфоцитах и неиммунных клетках, изменения в сигнальном, метаболическом и эпигенетическом статусе.

Первым шагом в каскаде, ведущем к выработке цитокинов в кишечнике, или так называемыми входными воротами воспаления, являются толл-подобные рецепторы (toll-like receptor, TLR) – класс клеточных рецепторов с трансмембранным фрагментом, а также инфламмасомы семейства Nod-

подобных цитоплазматических рецепторов (nucleotide-binding domain, NBD), которые модулируют врожденные иммунные воспалительные реакции [13-16]. Врожденная иммунная система является ключевым путем, регулирующим секрецию воспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α).

Так, *Peptostreptococcus anaerobius* (вид условно-патогенных грамположительных анаэробных бактерий) инициирует воспаление путем взаимодействия с TLR-2 и TLR-4. Грамположительная бактерия *Streptococcus bovis/galolyticus* индуцирует воспаление путем повышения уровня β -катенина и стимулируя циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2). *Escherichia coli*, продуцирующая колибактин, непосредственно способна вызывать двухщечечные разрывы ДНК. Грамположительная факультативно-анаэробная бактерия *Enterococcus faecalis* способна генерировать реактивные соединения кислорода (reactive oxygen species, ROS), которые могут повреждать ДНК эпителиальных клеток. *Enterococcus faecalis* также продуцирует металлопротеазу. *Enterotoxigenic Bacteroides fragilis* реализует воспалительный потенциал повышенной экспрессией ЦОГ-2 и ядерного фактора активированных В-клеток (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells, NF- κ B). Грамположительная анаэробная бактерия *Fusobacterium nucleatum* повышает экспрессию β -катенина, NF- κ B и ФНО- β , проникает через межклеточные соединения и ингибирует естественные киллеры (natural killer cells, NK-cells) [13].

Напротив, ряд комменсальных бактерий, таких как *Bacteroidota/Bacillota*, способны стимулировать противовоспалительный ответ [17].

Продукция КЦЖК происходит преимущественно в слепой и восходящей ободочной толстой кишке путем метаболизма непереваренной ферментной системой человека клетчатки [18].

Bacteroidota способствует производству ацетата и пропионата, в то время как *Bacillota* в основном продуцирует бутират в качестве продукта метаболизма.

Большинство синтезируемых бактериями КЦЖК представлены ацетатом, пропионатом и бутиратом (масляной кислотой) в соотношении примерно 3:1:1.

В масштабах организма КЦЖК обеспечивают от 5% до 30% ежедневной энергетической потребности взрослого человека. КЦЖК являются важным энергетическим субстратом для многих представителей нормальной микробиоты пищеварительного тракта, обеспечивая разнообразные ферментативные процессы [19].

КЦЖК, продукты метаболизма которых являются универсальными сигнальными химическими молекулами, участвующими во внутри- и межклеточной передаче информации в организме человека и оказывающими многочисленные физиологические эффекты как на уровне желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так и на системном уровне. Большинство эффектов КЦЖК реализуется на уровне экспрессии тех или иных генов, ответственных за функционирование как отдельных клеток, так и многих органов и тканей и всего организма в целом [19, 20].

Один из путей – это взаимодействие с ядерным ацетилкоэнзимом А (ацетил-КоА), регулирующим экспрессию генов, ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10 и гамма-интерферон (ИФН- γ) [20]. Из-за небольшого размера путем пассивной диффузии через клеточную мембрану или активным транспортом через транспортёры, связанные с натрием, КЦЖК проникают в цитоплазму и даже в ядро эукариотических клеток, где вызывают

ингибиторную активность гистондеацетилазы, регулируя ацетилирование, т. е. эпигенетически зависимую экспрессию генов, связанных с пролиферацией клеток, дифференцировкой, целостностью эпителия и иммунным ответом.

Хорошо изучены иммуномодулирующие и антипролиферативные эффекты масляной кислоты (бутират), продемонстрированные на примере гиперацетилирования гистонов, и изменения экспрессии генов, участвующих в пролиферации и апоптозе [20]. В эксперименте, где исследуемая группа мышей получала молекулу масляной кислоты (бутират) 12 мг/день в течение 8 недель, снизилась частота образования желчных камней, вызванных литогенной диетой со 100% до 25%. Бутират изменил состав желчных кислот в слепой кишке, усилил экскрецию желчных кислот, снизил абсорбцию холестерина в кишечнике и ингибировал экскрецию холестерина в печени, что снизило концентрацию холестерина в сыворотке и желчи [24].

Основными продуcentами масляной кислоты (бутират) в кишечнике человека являются виды *Eubacterium* (*Eubacterium rectale*, *Eubacterium ramulus*, *Eubacterium hallii*), *Roseburia* (*Roseburia cecicola*, *Roseburia faecis*), *Faecalibacterium prausnitzii* и *Coprococcus*. Также бутират продуцируют анаэробные бактерии рода *Clostridium*, в частности *Clostridium tyrobutyricum*.

Эффекты масляной кислоты на системном уровне можно охарактеризовать в двух аспектах:

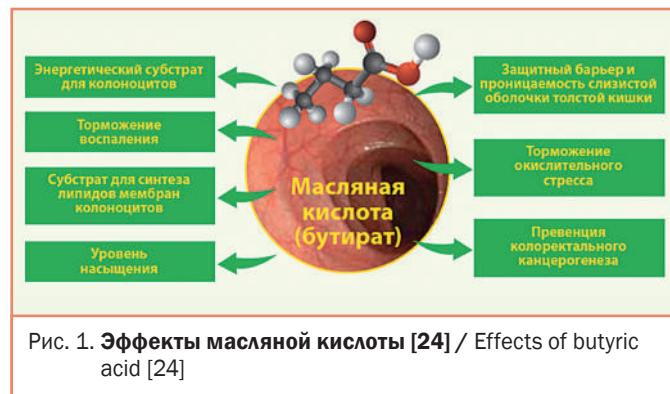
1. Биохимическое и физиологическое действие. Масляная кислота является источником энергии, оказывает цитопротективный эффект.

2. Терапевтическое. Ингибирует патогенную микробиоту, стимулирует иммунную систему к специальному иммунному ответу и замедляет воспалительные реакции (рис. 1).

Однако масляная кислота в чистом виде в клинических условиях не применяется, так как она диссоциирует уже в начальных отделах ЖКТ. В этой связи наиболее эффективной формой использования масляной кислоты являются ее соли (бутират натрия и бутират кальция). Бутират кальция растворяется медленнее, чем бутират натрия, а также обладает более низкой гигроскопичностью, медленно диссоциирует, что создает высокие концентрации действующего вещества в просвете толстого кишечника, позволяя большей части масляной кислоты дойти до дистальных отделов ЖКТ [21].

В Российской Федерации соли масляной кислоты представлены биологически активной добавкой к пище Закофальк.

Закофальк в виде таблеток на основе полимерной мультиматриксной структуры обеспечивает высвобождение масляной кислоты и инулина непосредственно в толстом кишечнике. Дополнительный компонент инулин — это растворимое растительное волокно, пробиотический компонент, стимулирующий рост полезной микробиоты. В результате метаболизма



инулина бактериями образовывается эндогенная масляная кислота. Высвобождение активных веществ происходит в толстом кишечнике. Чтобы в полной мере реализовать свои основные биологические функции, масляная кислота, которая поступает в организм, должна попадать непосредственно в толстую кишку, минуя всасывание на уровне гастроуденального тракта. Это становится возможным благодаря использованию технологии на основе мультиматриксной структуры, которая позволяет таблеткам, минуя желудок и тонкий кишечник, высвобождать активные вещества непосредственно в толстой кишке.

Помимо КЦЖК, которые регулируют воспаление, комменсалные бактерии способны модифицировать молекулы, участвуя в метаболизме ЖК.

ЖК — это стероиды из 24 атомов углерода, образующиеся из холестерина в печени. ЖК принадлежит ведущая роль в стабилизации физико-коллоидных свойств желчи. Как и лецитины желчи и холестерин, ЖК являются амфи菲尔ными соединениями. На этом основании их подразделяют на гидрофобные (липофильные) и гидрофильные. К первой группе относятся холевая, дезоксихолевая и литохолевая, а ко второй — урсодезоксихолевая и хенодеоксихолевая кислоты (УДХК и ХДХК). Гидрофобные ЖК оказывают важные пищеварительные эффекты (эмульгация жиров, стимуляция панкреатической липазы, образование мицелл с жирными кислотами и др.), стимулируют выход в желчь холестерина и фосфолипидов, снижают синтез гепатоцитами альфа-интерферона. Гидрофильные ЖК также обладают пищеварительными эффектами, но снижают кишечную абсорбцию холестерина, его синтез в гепатоците и поступление в желчь, уменьшают детергентное действие гидрофобных ЖК, стимулируют выработку гепатоцитами альфа-интерферона [22].

В печени первичные ЖК (холевая кислота и ХДХК) конъюгируются с аминокислотами, такими как глицин и таурин, образуя коньюгаты, которые называются желчными солями. Соотношение коньюгатов с глицином и таурином примерно 3:1. Соотношение глициновых и тауриновых коньюгатов зависит от состава пищи. Углеводная пища увеличивает глициновые коньюгаты, а белковая — тауриновые [22].



Гастроэнтерология

Тауроконъюгаты ЖК обладают холеретическим действием и предупреждают развитие холестаза. Эти конъюгаты значительно улучшают растворимость ЖК и облегчают их секрецию в желчь. Желчный пузырь служит резервуаром конъюгированных ЖК, а также фосфатидилхолина и холестерина. Конъюгация желчных кислот обеспечивает их устойчивость в отношении выпадения в осадок при высокой кислотности в желчных протоках и двенадцатиперстной кишке (рис. 2) [22].

При приеме пищи стимуляция желчного пузыря приводит к притоку первичных ЖК из печени в двенадцатиперстную кишку. Как первичные, так и вторичные ЖК взаимодействуют с семейством ядерных фарнезоидных X-рецепторов (farnesoid X-Rezeptor, FXR) и G-белковых рецепторов (G-protein-coupled receptors, GPR), известных как ЖК-активируемые рецепторы, которые регулируют собственный синтез, конъюгацию и детоксикацию, гомеостаз липидов и глюкозы, модулируя клеточную сигнализацию и иммунный ответ [22].

Важнейшая роль ЖК в пищеварении заключается в том, что с их помощью происходит всасывание целого ряда гидрофобных веществ – холестерина, жиров, жирорастворимых витаминов, растительных стероидов. В двенадцатиперстной кишке ЖК формируют смешанные мицеллы с моноглицеридами, холестерином и жирорастворимыми витаминами (A, D, E и K).

После поступления в двенадцатиперстную кишку и выполнения эмульсифицирующей функции примерно 95% первичных ЖК реабсорбируется в дистальной части подвздошной кишки. Небольшая доля первичных ЖК, не подвергшихся обратному всасыванию, проходит процесс деконъюгации под действием кишечной микробиоты. Из первичных ЖК в толстой кишке при участии анаэробных бактерий из холевой кислоты образуются дезоксихолевая и урсодезоксихолевая кислоты, из ХДХК – литохолевая. Перечисленные вторичные ЖК частично пассивно абсорбируются в толстой кишке, остальная часть экскретируется с калом.

Свойства всех ЖК обусловлены их физико-химическими характеристиками, в первую очередь гидрофильностью и гидрофобностью [22].

Нарушения микробиоценоза кишечника сопровождаются недостаточной продукцией гидрофильной УДХК и всасыванием токсичных первичных ЖК. Напротив, УДХК обладает широким спектром плейотропных эффектов, включая изменения в пule ЖК, выступая в качестве цитопротектора, иммуномодулирующего и желчегонного средства.

УДХК снижает насыщение желчи холестерином, ингибируя всасывание холестерина в кишечнике и его секрецию в желчь, что демонстрируется снижением фракции холестерина. Цитопротекторное действие УДХК объясняется ее способностью защищать гепатоциты и холангиоциты от повреждения, вызванного гидрофобными первичными эссенциальными ЖК. УДХК обеспечивает цитопротекцию в эпителии печени, сохраняя клеточные структуры, включая плазматические мембранные и митохондрии, одновременно стимулируя антиапоптотические пути.

Кроме того, УДХК может препятствовать образованию активных форм кислорода клетками Купфера, резидентными макрофагами в печени, тем самым снижая уровень оксидантного стресса в гепатоцитах. УДХК конкурентно вытесняет эндогенные ЖК на уровне подвздошной кишки или на уровне гепатоцитов, тем самым снижая концентрацию токсичных гидрофобных ЖК и одновременно увеличивая абсорбцию гидрофильных ЖК.

УДХК уменьшает содержание холестерина в желчи преимущественно путем дисперсии холестерина и формиро-

вания жидкокристаллической фазы. Оказывает влияние на энтерогепатическую циркуляцию желчных солей, уменьшая реабсорбцию в кишечнике эндогенных более гидрофобных и потенциально токсичных соединений. Оказывает влияние на иммунологические реакции, уменьшая патологическую экспрессию HLA-антигенов класса I на гепатоцитах и подавляя продукцию цитокинов и интерлейкинов. УДХК снижает литогенный индекс желчи, увеличивая содержание в ней ЖК. Способствует частичному или полному растворению холестериновых желчных камней при пероральном применении. Оказывает холеретическое действие.

Урсофальк, референтный препарат УДХК, много лет является одним из ключевых средств в лечении заболеваний гепатобилиарной системы, включая ЖКБ, влияя на основные патогенетические механизмы формирования камней. Урсофальк – лекарственный препарат, который используется как эталон при сравнении качества, эффективности, безопасности, контроля при оценке биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности других представителей УДХК [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиота кишечника и продукты ее метаболизма (КЦЖК и ЖК) определяют широкий спектр физиологических реакций организма. КЦЖК и ЖК являются ключевыми молекулами в регуляции оси «кишечник – печень – желчный пузырь», что может быть использовано в разработке новых терапевтических подходов и профилактике заболеваний гепатобилиарной системы. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи – Макаров Т. Н., Лялюкова Е. А.

Концепция и дизайн исследования – Макаров Т. Н.

Написание текста – Макаров Т. Н., Чеужева Н. С., Лялюков А. В.

Сбор и обработка материала – Макаров Т. Н.

Обзор литературы – Макаров Т. Н.

Анализ материала – Макаров Т. Н.

Редактирование – Лялюков А. В.

Утверждение окончательного варианта статьи – Лялюкова Е. А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Makarov T. N., Ljaljukova E. A.

Study concept and design – Makarov T. N.

Text development – Makarov T. N., Cheuzheva N. S., Lyalyukov A. V.

Collection and processing of material – Makarov T. N.

Literature review – Makarov T. N.

Material analysis – Makarov T. N.

Editing – Lyalyukov A. V.

Approval of the final version of the article – Ljaljukova E. A.

Литература/References

1. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. 2016; 26 (3): 64-80. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80.7. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gallstone disease. 2016; 26 (3): 64-80. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80.7. (In Russ.)
2. Jones M. W., Weir C. B., Ghassemzadeh S. Gallstones (Cholelithiasis) [Updated 2024 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459370/>.
3. Shaffer E. A. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? Curr Gastroenterol Rep. 2005; 7 (2): 132-140. DOI: 10.1007/s11894-005-0051-8. PMID: 15802102.

4. Di Ciaula A., Portincasa P. Recent advances in understanding and managing cholesterol gallstones. *F1000Res.* 2018; 7: F1000. Faculty Rev-1529. DOI: 10.12688/f1000research.15505.1. PMID: 30345010; PMCID: PMC6173119.
5. Portincasa P., Moschetta A., Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet.* 2006; 368 (9531): 230-239. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69044-2. PMID: 16844493.
6. Hartwig W., Büchler M. W. Acute cholecystitis: early versus delayed surgery. *Adv Surg.* 2014; 48: 155-164. DOI: 10.1016/j.yasu.2014.05.008. PMID: 25293613.15.
7. Hall L., Halle-Smith J., Evans R., Toogood G., Wiggins T., Markar S. R., Kapoulas S., Super P., Tucker O., McKay S. C. Ursodeoxycholic acid in the management of symptomatic gallstone disease: systematic review and clinician survey. *BJS Open.* 2023; 7 (2): zrac152. DOI: 10.1093/bjsopen/zrac152. PMID: 36952251; PMCID: PMC10035564.
8. Costa C. J., Nguyen M. T. T., Vaziri H., Wu G. Y. Genetics of Gallstone Disease and Their Clinical Significance: A Narrative Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2024; 12 (3): 316-326. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00563. Epub 2024 Feb 8. PMID: 38426197; PMCID: PMC10899874.
9. Sun H., Warren J., Yip J., Ji Y., Hao S., Han W., Ding Y. Factors Influencing Gallstone Formation: A Review of the Literature. *Biomolecules.* 2022; 12 (4): 550. DOI: 10.3390/biom12040550. PMID: 35454138; PMCID: PMC9026518.
10. Méndez-Sánchez N., Chavez-Tapia N. C., Motola-Kuba D., Sanchez-Lara K., Ponciano-Rodríguez G., Baptista H., Ramos M. H., Uribe M. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. *World J Gastroenterol.* 2005; 11 (11): 1653-1657. DOI: 10.3748/wjg.v11.i11.1653. PMID: 15786544; PMCID: PMC4305948.
11. Dan W. Y., Yang Y. S., Peng L. H., Sun G., Wang Z. K. Gastrointestinal microbiome and cholelithiasis: Current status and perspectives. *World J Gastroenterol.* 2023; 29 (10): 1589-1601. DOI: 10.3748/wjg.v29.i10.1589. PMID: 36970590; PMCID: PMC10037248.
12. Ye X., Huang D., Dong Z., Wang X., Ning M., Xia J., Shen S., Wu S., Shi Y., Wang J., Wan X. FXR Signaling-Mediated Bile Acid Metabolism Is Critical for Alleviation of Cholesterol Gallstones by Lactobacillus Strains. *Microbiol Spectr.* 2022; 10: e00518-22. https://doi.org/10.1128/spectrum.00518-22.
13. Liu P., Liu Z., Wang J., et al. Immunoregulatory role of the gut microbiota in inflammatory depression. *Nat Commun.* 2024; 15: 3003. https://doi.org/10.1038/s41467-024-47273-w.
14. Wan H., et al. Comparisons of protective effects between two sea cucumber hydrolysates against diet induced hyperuricemia and renal inflammation in mice. *Food Funct.* 2020; 11: 1074-1086.
15. Jhang J. J., Lin J. H., Yen G. C. Beneficial Properties of Phytochemicals on NLRP3 Inflammasome-Mediated Gout and Complication. *J. Agric. Food Chem.* 2018; 66: 765-772.
16. Pellegrini C., et al. Microbiota-gut-brain axis in health and disease: Is NLRP3 inflammasome at the crossroads of microbiota-gut-brain communications. *Prog. Neurobiol.* 2020; 91: 101806.
17. Quévrain E., et al. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacteriumprausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut.* 2016; 65: 415-425.
18. Liu R. T., et al. Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. *Brain Behav. Immun.* 2020; 88: 308-324.
19. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теорет. аспекты и возможности клинич. Применения. Ардатская М. Д.; под ред. М. Д. Ардатской. М.: Прима Принт, 2016. 72 с.: ил. Авт. указан на обороте тит. л. ISBN 978-5-9907558-2-6. Butyric acid and inulin in clinical practice: theoretical aspects and possibilities for clinical application. Ardatskaya, M. D.; edited by M. D. Ardatskaya. Moscow: Prima Print, 2016. 72 p.: ill. Author is indicated on the back cover. ISBN 978-5-9907558-2-6. (In Russ.)
20. Li M., et al. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 831: 52-59.
21. Ye X., Shen S., Xu Z., Zhuang Q., Xu J., Wang J., Dong Z., Wan X. Sodium butyrate alleviates cholesterol gallstones by regulating bile acid metabolism. *Eur J Pharmacol.* 2021 Oct 5;908:174341. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174341. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34273384.
22. Ильченко А. А. Желчные кислоты в норме и при патологии. Энциклопедия. 2010. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhelchnye-kisloty-v-norme-i-pri-patologii> (дата обращения: 05.06.2025).
- Ilchenko A. A. Bile acids in normal and pathological conditions. EikG. 2010. No. 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhelchnye-kisloty-v-norme-i-pri-patologii> (accessed: 05.06.2025). (In Russ.)
23. 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. Assessment of the therapeutic efficacy of the reference drug ursodeoxycholic acid and its analogues in dissolving biliary sludge: a meta-analysis. *Consilium Medicum.* 2022; 24 (12): 860-864. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201429 (In Russ.)
24. Chassaing B., Raja S. M., Lewis J. D., Srinivasan S., Gewirtz A. T. Colonic Microbiota Encroachment Correlates With Dysglycemia in Humans. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017; 4 (2): 205-222.

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; lyalykova@rambler.ru

Макаров Тимур Нальбиеевич, 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; eurozinclab@gmail.com

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

Чеужева Нателла Садбееевна, главный врач, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Адыгея «Адыгейская республиканская клиническая больница»; Россия, 385000, Майкоп, ул. Жуковского, 4; ardkb@adygheya.gov.ru

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; lyalykova@rambler.ru

Timur N. Makarov, 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; eurozinclab@gmail.com

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

Natella S. Cheuzheva, Chief Physician, State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Adygea Republican Clinical Hospital; 4 Zhukovskogo str., Maikop, 385000, Russia; ardkb@adygheya.gov.ru

Поступила/Received 04.05.2025

Поступила после рецензирования/Revised 05.06.2025

Принята в печать/Accepted 08.06.2025