

Особенности микробиоты кишечника при заболеваниях желчевыводящих путей

С. Н. Котляров, С. В. Шелухина, Е. В. Маркова, М. А. Бутов, А. С. Василевская

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Состав, метаболическая и иммунная активность микробиоты кишечника важны для нормального функционирования не только кишечника, но и других органов и систем.

Материалы и методы. В настоящем обзоре проанализированы литературные данные о взаимосвязи микробиоты кишечника при заболеваниях желчевыводящих путей.

Результаты и заключение. Изменения микробиоты кишечника могут вызывать не только изменения в системе органов пищеварения, но и влиять на состояние организма в целом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота кишечника, заболевания желчевыводящих путей, иммунная система, метаболизм.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of gut microbiota in diseases of the biliary tract

S. N. Kotlyarov, S. V. Sheloukhina, E. V. Markova, M. A. Butov, A. S. Vasilevskaya

Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia

SUMMARY

The purpose of the study. The composition, metabolic and immune activity of the gut microbiota are important for the normal functioning not only of the intestine, but also of other organs and systems.

Materials and methods. The present review analysed the literature data on the relationship of gut microbiota in biliary tract diseases.

Results and conclusion. Changes in gut microbiota can cause not only changes in the system of digestive organs, but also affect the state of the organism as a whole.

KEYWORDS: gut microbiota, biliary tract diseases, immune system, metabolism.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Изучение микробиоты человеческого организма имеет долгую и сложную историю, на протяжении которой мнения ученых о роли микробиома в жизнедеятельности организма существенно расходились. Нобелевский лауреат И. И. Мечников, описавший фагоцитоз, не только не считал микробиоту полезной, но и писал о ее негативном влиянии на жизнедеятельность организма, об участии в патогенезе инфекционных заболеваний и старении. Дальнейшие исследования доказали несостоятельность этого утверждения [1–4].

Согласно современным научным данным, микробиота рассматривается как самостоятельный, состоящий из множества клеток дополнительный орган, участвующий в гомеостазе, то есть поддержании динамического постоянства внутренней среды организма, обеспечивающий сбалансированную работу всех органов и систем, включая иммунную систему [5–7]. Предполагается, что общее количество микроорганизмов, обитающих в различных частях тела человека, достигает 10^{15} , что на 2 порядка больше, чем клеток самого человеческого организма [8–10]. В нормальных условиях масса микробиоты составляет примерно 5–6% от массы тела, большая часть находится в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), меньшее количество – в дыхательных путях, мочеполовой системе и на коже человека. Толстая кишка является домом для более чем 1000 видов микроорганизмов [11]. Более того, общее

количество генов микробиоты кишечника (совокупность бактерий, вирусов, грибов и простейших, населяющих полости и покровы человека) составляет около 10^6 , что значительно превышает количество генов человека. По данным различных литературных источников, нормальная микробиота кишечника представлена примерно 1800 родами и 15000–36000 видами бактерий [12]. Около 20% питательных веществ, поступающих в кишечник, и 10% энергии, вырабатываемой организмом, используются для питания микробиоты [7, 13, 14].

Подавляющее большинство микроорганизмов, составляющих микробиоту, – бактерии, в то время как вирусы и простейшие представлены гораздо меньшим числом видов. Вся эта совокупность многочисленных сообществ микроорганизмов характеризуется определенным постоянством видового состава и занимает определенный биотоп, т.е. особое место обитания в организме человека. В норме свободными от микроорганизмов остаются внутренние органы, головной и спинной мозг, легочные альвеолы, внутреннее и среднее ухо, кровь, лимфа, спинномозговая жидкость, матка, почки и мочеточники. На всех открытых поверхностях и в полостях формируется микробиота, характерная для каждого конкретного биотопа. Выделяют биотопы кожи, слизистых оболочек, верхних дыхательных путей, пищеварительного тракта и наружных отделов мочеполовой системы [2, 15, 16].

Таким образом, микробиота кишечника, представленная значительным количеством микроорганизмов, вызывает значительный клинический и исследовательский интерес [13, 17].

Структура, биологическое и клиническое значение микробиоты кишечника

Микробиота ЖКТ является наиболее представительной по качественному и количественному составу [7]. Известно, что плотность бактерий неуклонно возрастает от тонкой кишки к толстой. Микробиота кишечника состоит из двух взаимосвязанных популяций: полостной и мукозальной микробиоты. Микробиота слизистой оболочки представлена тесно связанными колониями бактерий и продуцируемыми ими метаболитами, с одной стороны, и эпителиальными клетками, включая бокаловидные клетки и их муцин, фибробласты и иммунные клетки – с другой. Просветная микробиота находится в просвете ЖКТ, не взаимодействует со слизистой оболочкой, более изменчива и зависит от потребления пищевых волокон. Кроме того, нормальная микробиота толстой кишки состоит из облигатной, факультативной и транзиторной флоры. Облигатная флора (постоянная) содержит *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Peptostreptococcus* и *Propionibacterium*. Факультативная (непостоянная) микробиота включает *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Proteus*, дрожжеподобные грибы. Переходная (эпизодическая) микробиота может включать *Pseudomonas aeruginosa*, грибы рода *Candida*, патогенные *Enterobacterium* [2, 10, 11, 18–20].

В полости рта доминирующее положение среди бактерий занимают *Streptococcus* – до 60 % всей микробиоты ротоглотки. Также часто встречаются бактероиды, актинобактерии, фузобактерии. Здесь также обитают лептоспир, боррелии и трепонемы, микоплазмы, грибы рода *Candida* и различные простейшие [20–23].

В желудке здорового человека микроорганизмы практически отсутствуют, что обусловлено действием желудочного сока с низким значением pH, губительным для многих микроорганизмов. Микробиота желудка может быть представлена небольшим количеством *Lactobacillus* и грамотрицательных бактерий. Следует отметить, что некоторые виды (например, *Helicobacter pylori*) приспособлены к обитанию на слизистой оболочке желудка, но общее количество микроорганизмов обычно не превышает 10^3 бактерий в 1 мл содержимого [24–26].

Верхние отделы тонкой кишки относительно свободны от бактерий из-за неблагоприятного влияния щелочного pH и пищеварительных ферментов. Тем не менее здесь можно обнаружить *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. В содержимом тощей кишки здоровых людей может содержаться до 10^5 /мл микробных клеток. Состав становится более разнообразным: появляются стрептококки, стафилококки, грамположительные аэробные бактерии и грибы. По мере приближения к илеоцекальному клапану количество микробов в подвздошной кишке увеличивается до 10^7 /мл, в основном за счет энтерококков, кишечной палочки, бактерий рода *Bacteroides* и анаэробных бактерий [27, 28].

Наибольшая плотность бактериальных клеток наблюдается в толстой кишке, что обусловлено медленным транзитом содержимого и недостатком кислорода в этом отделе кишечника. Количество микроорганизмов может достигать

10^{12} в 1 г кала, около 95 % из них – анаэробы. Для нормального функционирования в условиях здорового организма состав микробиоты должен быть постоянным [18, 29, 30].

Факторы, способствующие постоянству микробиоты кишечника [31, 32]:

- Нормальная перистальтика тонкой кишки: обеспечивается мигрирующим двигательным комплексом фазы III, который способствует сокращениям толстой кишки каждые 90–120 мин в течение межпищеварительного периода и обеспечивает перемещение содержимого из тонкой кишки в толстую.
- Эпителиальная герметичность: эпителий, выстилающий кишечник, выполняет функцию барьера между содержимым кишечника и внутренней средой организма благодаря наличию плотных контактов (*zonula occludens*) между эпителиальными клетками, которые препятствуют проникновению мельчайших молекул из просвета кишечника.
- Иммунитет слизистой оболочки: основан на выработке плазматическими клетками иммуноглобулина (Ig) A, который преобладает во всех секретах и внутренней пластинке слизистой оболочки ЖКТ, где присутствуют плазматические клетки, вырабатывающие Ig других классов.
- Секретция пищеварительных соков: секретция соляной кислоты является основным защитным фактором против колонизации верхних отделов ЖКТ патогенными микробами. Низкое значение pH неприемлемо для большинства микроорганизмов, поэтому при ахлоргидрии повышается риск инфекций, вызванных патогенными микробами.
- Сохранение функции илеоцекального клапана: недостаточность илеоцекального клапана приводит к колонизации подвздошной кишки микроорганизмами из толстой кишки, что способствует развитию бактериального избыточного роста тонкого кишечника (SIBO).

Трудно недооценить значение микробиома в поддержании взаимосвязанного правильного функционирования всей кишечной трубки, что связано с многочисленными известными функциями микробиоты кишечника (*рис. 1*) [1, 33, 34].

Желчные кислоты играют важнейшую роль в сложном взаимодействии между организмом человека и микробиотой кишечника, влияя как на микробный состав, так и на физиологию кишечника. Желчные кислоты могут существенно изменять микробиоту кишечника, нарушая целостность бактериальных мембран, что может привести к изменениям в структуре микробного сообщества. Эта антимикробная активность особенно заметна в рационе с высоким содержанием жиров, где повышенное выделение желчи может привести к значительным изменениям в микробиоте кишечника. Желчные кислоты действуют как сигнальные молекулы, связываясь с рецепторами, такими как FXR и TGR 5, которые регулируют различные метаболические процессы, включая метаболизм липидов и глюкозы, а также иммунные реакции. С другой стороны, микробиота кишечника преобразует желчные кислоты во вторичные желчные кислоты посредством реакций деконъюгации и дегидроксилирования, что может дополнительно влиять на микробный состав.

Защитная функция. Ее суть заключается в реализации колонизационной резистентности, т. е. предотвращении колонизации ЖКТ условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Способами достижения колонизационной резистентности являются: конкуренция за питательные вещества, рецепторы адгезии, а также продукция бактериоцидных веществ, короткоцепочечных жирных кислот, лизоцима, препятствующих росту патогенных микроорганизмов [35, 36].

Пищеварительная функция. Белки, жиры, углеводы, не расщепленные в тонком кишечнике под воздействием нормальной микробиоты толстого кишечника, подвергаются ферментативному расщеплению. Некоторые поступающие в организм пищевые вещества могут быть метаболизированы только микробиотой кишечника из-за отсутствия выработки соответствующих ферментов в организме (например, неперевариваемая клетчатка) [27]. Под влиянием ферментов нормальной микробиоты в подвздошной кишке происходит деконъюгация желчных кислот и превращение первичных желчных кислот во вторичные, 90 % которых подвергаются реабсорбции и повторно участвуют в пищеварении [37].

Моторная функция. Микробиота участвует в регуляции моторики кишечника, синтезируя оксид азота (NO) из аргинина под действием NOS (NO-синтазы). NO проникает в мышечный слой и активирует гуанилатциклазу, что приводит к увеличению содержания гуанозинмонофосфата и расслаблению мышц. В проксимальном отделе толстой кишки короткоцепочечные жирные кислоты стимулируют рецепторы кишечных эндокринных L-клеток, которые вырабатывают регуляторный пептид PYY, замедляющий моторику толстой и тонкой кишки. В дистальных отделах они стимулируют рецепторы энтерохромаффинных клеток, вырабатывающих гистамин, который, воздействуя на 5-HT₄-рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва, инициирует рефлекторное увеличение моторики [38, 39].

Абсорбционная функция. Микробиота вносит вклад в абсорбционную функцию, улучшая всасывание воды через Na⁺/H⁺-обменники – группу интегральных мембранных белков, экспрессирующихся на апикальной мембране эпителиальных клеток кишечника. Там же расположены и Cl⁻/HCO₃⁻-обменники [40].

Детоксикация и антиканцерогенная функция. Предполагается, что некоторые вещества, вырабатываемые бактериями, обладают антиоксидантными свойствами и способствуют снижению риска развития колоректального рака. Например, антиканцерогенный эффект бутирата проявляется в регуляции апоптоза – клеточной смерти, которая характеризуется активацией нелизосомальных эндогенных эндонуклеаз, расщепляющих ядерную ДНК на мелкие фрагменты. Бутират снижает пролиферацию эпителиальных клеток толстой кишки, но повышает их дифференцировку. Известно также, что недостаточное поступление витаминов B₆, B₁₂ и фолиевой кислоты в колоноциты связано с увеличением заболеваемости колоректальным раком среди населения. Дефицит витаминов приводит к нарушению процессов метилирования ДНК, мутациям и, как следствие, к колоректальному раку [41, 42].

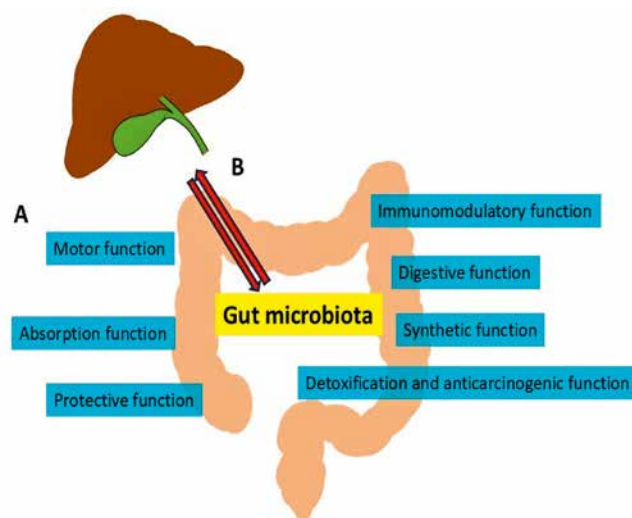


Рисунок 1. Функции микробиоты кишечника (А) и связь желчи с микробиотой кишечника (Б)

Синтетическая функция. Микробиота кишечника обеспечивает синтез многих жизненно важных веществ: витаминов группы В (B₁, B₂, B₆, B₁₂), витаминов С, К, фолиевой кислоты, никотиновой кислоты [37, 43–45]. Микробные клетки метаболизируют холестерин, поступивший в толстую кишку, в копростанол. Образующиеся в результате ферментации ацетат и пропионат, всосавшись в кровь и достигнув печени, могут влиять на синтез холестерина. В частности, доказано, что ацетат стимулирует его синтез, а пропионат – ингибирует. В результате микробного метаболизма в толстой кишке образуются молочная кислота, короткоцепочечные жирные кислоты, углекислый газ, водород и вода. Продукты метаболизма *Lactobacillus* и *Bacteroides*, такие как молочная, уксусная, янтарная, муравьиная кислоты, обеспечивают поддержание pH внутрикишечного содержимого на уровне 4,0, что подавляет рост и размножение патогенных и гнилостных микроорганизмов в ЖКТ [46, 47].

Иммуномодулирующая функция. Микробиота кишечника участвует в формировании как местного, так и общего иммунитета. При контакте с микроорганизмами через слизистую оболочку в кровоток может проникать определенное количество бактериальных антигенов и продуктов их метаболизма, благодаря чему поддерживается необходимое напряжение врожденной и адаптивной иммунной системы [48, 49].

В литературе достаточно подробно описаны изменения микробиоты кишечника при заболеваниях кишечника, в настоящем обзоре мы хотели бы обратить внимание на изменения, происходящие в ней при заболеваниях желчного пузыря и желчевыводящих путей, различных видах билиарных дисфункций [50].

Функциональные нарушения билиарного тракта и микробиота кишечника

Функциональные нарушения билиарного тракта – это комплекс клинических симптомов, развивающихся в результате моторной и тонической дисфункции желчного пузыря, желчных протоков и сфинктеров билиарной системы (в основном сфинктера Одди) [51, 52]. Функциональные нарушения желчного пузыря и сфинктера Одди различают по локализации. Сфинктер Одди – это фиброзно-мышечная

структура, окружающая концевые отделы общего желчного и главного панкреатического протоков, а также их общий канал в месте прохождения через стенку двенадцатиперстной кишки [53, 54]. Распространенность функциональных нарушений билиарного тракта по разным оценкам составляет от 12 до 58%. Среди женщин функциональные нарушения билиарного тракта встречаются в 2–3 раза чаще, чем среди мужчин. Первичные функциональные нарушения регистрируются почти в полтора раза реже, чем вторичные [55, 56].

Первичные функциональные расстройства билиарного тракта определяются как комплекс клинических симптомов (болевой абдоминальный и диспепсический синдромы), обусловленных моторно-тоническими нарушениями желчного пузыря и сфинктера Одди, при отсутствии признаков органической патологии билиарной системы. Ведущим патогенетическим звеном их развития считается нарушение согласованного функционирования регуляции вегетативной нервной системы [57, 58]. Эти симптомы могут быть постоянными или возникать периодически, как минимум в течение 3 последних месяцев с началом их проявлений не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза [59]. Функциональные нарушения желчного пузыря и сфинктера Одди в сочетании с органическими, воспалительными изменениями или аномалиями билиарного тракта, а также сопутствующими заболеваниями других органов пищеварения и систем организма классифицируются как вторичные [59, 60].

Вторичные функциональные нарушения желчного пузыря могут наблюдаться при следующих состояниях: желчнокаменная болезнь, воспалительные заболевания желчного пузыря (острый и хронический холецистит), полипоз желчного пузыря, заболевания печени (стеатоз, стеатогепатит, гепатит, цирроз и др.), заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки (хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь и др.), заболевания поджелудочной железы (хронический панкреатит), заболевания, сопровождающиеся нарушением холестеринового обмена (холестериновый холецистолитиаз, холестероз желчного пузыря), заболевания кишечника (целиакия, болезнь Крона), хирургические вмешательства (резекция желудка и двенадцатиперстной кишки, обширные резекции тонкого кишечника), длительное соблюдение строгой диеты, нерегулярное питание с большими интервалами, эндокринные заболевания (гипотиреоз, сахарный диабет), высокий уровень эстрогенов в крови (беременность, прием противозачаточных средств, вторая фаза менструального цикла), длительная терапия миотропными спазмолитиками и соматостатином, системные заболевания (системная красная волчанка, склеродермия) и другие причины [59, 61].

Таким образом, значительный спектр заболеваний различных органов и систем, сопровождающихся нарушением согласованного функционирования сфинктеров билиарной системы и желчного пузыря, оказывает влияние на микробиом. Следует отметить, что выявлено негативное влияние на микробиоту как избыточного, так и недостаточного поступления желчи [62, 63].

Ведущим клиническим проявлением первичной и вторичной билиарной дисфункции является болевой синдром. В основе его развития лежит спазм гладкомышечных волокон сфинктерных зон и желчного пузыря, а также гладкомы-

шечных волокон кишечной стенки на фоне вегетоневроза, что приводит к развитию ишемии [64]. По мнению многих авторов, ишемические изменения в эпителиальных клетках кишечника приводят к формированию нарушений в структуре микробиоты кишечника, уменьшается количество облигатных форм (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*), увеличивается количество облигатных и иногда транзитных бактерий. При несвоевременном (вне пищеварения) поступлении желчи в кишечник часто наблюдается усиление моторики кишечника, что усугубляет явления спазма, как следствие ишемии и вышеуказанных патологических изменений микробиоты. Быстрый транзит по кишечнику также способствует развитию явлений мальабсорбции, а последняя, в свою очередь, приводит, например, к дефициту витаминов группы В, резко ухудшает условия существования *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, создает условия для развития комменсальных и патогенных форм: *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Proteus*, дрожжеподобных грибов или грибов рода *Candida*, что в конечном итоге способствует формированию хологенной диареи [2, 64, 65]. С другой стороны, диспепсический синдром играет важную роль в симптоматике билиарных расстройств и вызванных ими нарушений микробиоты кишечника, в патогенезе которых ведущим звеном является билиарная недостаточность как основной механизм, приводящий к дуоденальной гипертензии. При дисфункции сфинктера Одди и дисфункции желчного пузыря одинаково выражено нарушение секреции желчи в кишечник, обусловленное либо быстрым захлопыванием сфинктера в первом случае, либо функциональной недостаточностью миофибрилл пузыря во втором [54, 63]. При недостаточном выделении желчи происходит нарушение переваривания липидов, снижение двигательной активности кишечника, формирование запоров с застоем кишечного содержимого с усилением гнилостных и ферментативных процессов диспепсии с увеличением количества патогенных форм бактерий (палочки *Pseudomonas*, грибы рода *Candida*, патогенные энтеробактерии) (рис. 1) [66, 67].

Из-за дефицита желчи снижается бактерицидность дуоденального содержимого (дефицит желчных кислот), что приводит к микробной контаминации двенадцатиперстной кишки, избыточному росту бактерий в тонком кишечнике. СИБР характеризуется увеличением количества нормальной или появлением патологической микробиоты, чаще фекальной микробиоты. По данным этих исследований [68], анализ биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной, подвздошной и сигмовидной кишки (секвенирование 16S рибосомальной РНК) продемонстрировал значительные различия в составе пристеночной микробиоты у пациентов с СИБР и здоровых людей ($p = 0,039$, $p = 0,002$ и $p = 0,007$ соответственно). По сравнению со здоровыми людьми во всех биоптатах пациентов с СИБР наблюдалось повышение уровня представителей родов *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Dialister* и *Ruminococcus* [68]. Есть также данные в пользу того, что метаногенные археи – *Methanosphaera stadtmaniae* и *Methanobrevibacter smithii* – могут быть единственными микроорганизмами, формирующими избыточную микробную нагрузку [69]. На сегодняшний день нет однозначного мнения о точных диагностических критериях СИБР; большинство исследователей считают, что избыточный бактериальный рост можно установить

при обнаружении $\geq 10^5$ КОЕ/мл в аспирате из тонкого кишечника [69]. Однако считается, что СИБР можно диагностировать и при более низких значениях ($>10^3$ КОЕ/мл), если колонии формируются преимущественно бактериями толстой кишки [69–71].

Предлагается выделять 3 степени тяжести СИБР в зависимости от характера и количества микробиоты в тонкой кишке [68]: I степень – увеличение аэробной нормальной микробиоты кишечника ($>10^5$ – 10^6 КОЕ/мл); II степень – увеличение аэробной нормальной микробиоты кишечника и появление анаэробных бактерий ($>10^6$ – 10^7 КОЕ/мл); III степень – преобладание анаэробной флоры ($\geq 10^9$ КОЕ/мл).

Следует отметить, что получение аспирата из тонкой кишки в асептических условиях – очень трудоемкая, инвазивная процедура (требует проведения интестиноскопии под общим наркозом), дорогостоящая, которая практически не используется на практике. Таким образом, приведенная классификация имеет ценность только для клинических исследований. В связи со сложностью верификации СИБР на практике подходы к диагностике основываются на других принципах. Таким образом, диагностика СИБР остается в большей степени клинической [2].

Патогенез СИБР включает следующие этапы: активный бактериальный метаболизм приводит к накоплению газов (например, H_2 , CH_4 , H_2S , CO_2), что в сочетании с развитием висцеральной гиперчувствительности лежит в основе развития болевых симптомов. Затем повреждается щеточная кайма энтероцитов с последующим присоединением мальабсорбции [2]. В результате усиливается микробное расщепление аминокислот и пептидов в тонкой кишке, снижается всасывание жиров и жирорастворимых витаминов (в результате избыточной деконъюгации солей желчных кислот), что усугубляет проявления мальабсорбции. Это приводит к усилению конкуренции между организмом человека и микробиотой тонкой кишки за витамины B_1 , B_2 , B_3 , B_5 и B_{12} из-за увеличения количества бактерий, утилизирующих эти витамины [44]. При этом увеличивается доля токсичных метаболитов бактериального происхождения (липополисахариды, аммиак, D-лактат, пептидогликаны, литохлевая кислота), которые нарушают проницаемость слизисто-эпителиального барьера тонкой кишки. Нарушение проницаемости слизисто-эпителиального барьера сопровождается усилением бактериальной транслокации, что приводит к повышению интенсивности местного и системного иммунного ответа (системное воспаление) за счет увеличения пула провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-6 и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α)). Клинические симптомы СИБР неспецифичны и включают вздутие живота, боль в животе, ненормальную частоту стула (диарея или запор), а также симптомы мальабсорбции. Кроме того, под влиянием избытка условно-патогенных и/или патогенных бактерий двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тонкого кишечника желчные кислоты подвергаются преждевременной деконъюгации и исключаются из процессов пищеварения. Токсичные деконъюгированные желчные кислоты, бактерии и бактериальные эндотоксины могут повреждать слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки, тонкого кишечника и толстой кишки с развитием дуоденита, энтерита и колита. Деконъюгированные желчные кислоты активируют аденилатциклазу

энтероцитов, что сопровождается развитием секреторной (хологенной) диареи, основным признаком которой является ее сохранение даже после 24 часов голодания. Бактерии участвуют в ферментации питательных веществ, что приводит к образованию высокоосмолярного содержимого, с задержкой жидкости и образованием большого количества газа в просвете кишечника. Эти процессы сопровождаются увеличением объема дуоденального содержимого, усугубляя проявления дуоденальной гипертензии [2, 72].

Клинически на наличие дуоденальной гипертензии, усугубленной СИБР, у пациентов с функциональными билиарными нарушениями может указывать наличие горечи во рту, чувства быстрого насыщения, тяжести в эпигастрии, отрыжки, тошноты и рвоты [73, 74]. Эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки также может выявить косвенные признаки дуоденальной гипертензии, такие как наличие антрального рефлюкс-гастрита, в том числе эрозивного гастрита на фоне дуоденогастрального рефлюкса и скопления желчи в нижней горизонтальной ветви [75, 76]. Наряду с этим многие исследования указывают на наличие развития ретроградной перистальтики при дуоденальной гипертензии с формированием дуодено-гастро-эзофагеально-оральных рефлюксов. Последствиями рефлюкса желчи в желудок является формирование рефлюкс-гастрита, в пищевод – щелочного рефлюкс-эзофагита, а в ротовую полость – поражения слизистой оболочки полости рта, языка. Несомненно, наличие рефлюксов приводит к изменениям в этих отделах ЖКТ, что, в свою очередь, негативно сказывается на жизнеспособности и функциональной активности микробиоты полости рта и желудка, с уменьшением количества преимущественно *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [7, 77–79].

Токсины и бактериальные продукты могут самостоятельно влиять на ускорение транзита по кишечнику. Диарея у пациентов с развитием СИБР в тонкой кишке имеет сложный генез: сочетание секреторного, осмотического и в некоторых случаях – гиперкинетического типа ее формирования. Часто эти клинические проявления расцениваются как синдром раздраженного кишечника (СРК) с диареей [69, 80].

При этом выявлено увеличение количества протеобактерий, а также снижение активности некоторых штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Также отмечается снижение численности семейств Ruminococcaceae, Erysipelotrichaceae и Methanobacteriaceae. У пациентов с СРК с преобладанием запоров преобладают метаногенные бактерии энтеротипов *Clostridium* или *Prevotella*, способные превращать водород в метан, избыточная продукция которого ассоциируется с замедлением кишечного транзита [7]. В связи с функциональной недостаточностью сфинктера Одди при вторичной и первичной билиарной дисфункции нарушение поступления желчи в кишечник или ее оттока вне пищеварения также способствует поддержанию стойких умеренно выраженных воспалительных изменений в кишечнике [64]. Наличие воспаления обусловлено изменением качественного и количественного состава бактерий и связано с повышенной проницаемостью эпителиального кишечного барьера, что может приводить к активации иммунной системы и усугублению воспаления в слизистой оболочке кишечника. Установлено, что выраженность воспалительного инфильтрата коррелирует со степенью висцеральной гипер-

чувствительности – основным механизмом формирования абдоминальной боли при СРК. Таким образом, существует синдром перекрытия билиарной дисфункции и СРК, одним из патогенетических механизмов которого является изменение микробиоты. В исследовании J. Tar et al. показано влияние специфических изменений микробиоты кишечника на тяжесть течения СРК. Была отмечена связь между интенсивностью абдоминальной боли и низким микробным разнообразием, а также изменением соотношения *Methanobacteriales* и *Bacteroides* в пользу последних [68, 69, 81, 82].

Кроме того, у пациентов с СРК выявлено снижение количества *Bifidobacterium* порядка *Clostridiales*, *Ruminococcaceae* и *Erysipelotrichaceae*, основных продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, дефицит которых нарушает метаболизм колоноцитов, способствует повышению кишечной проницаемости и воспалению [37, 83, 84].

Заключение

В заключение хотелось бы подчеркнуть тесную взаимосвязь между состоянием микробиоты и слаженным функционированием всех звеньев пищеварительной системы, в частности влияние на микробиоту различных видов билиарной дисфункции [85, 86]. Нарушение достаточного количества секреции желчи, увеличение ее количества, а также изменение ее качественного состава, времени появления в двенадцатиперстной кишке отражаются на составе микробиоты кишечника [37, 87].

Избыточное выделение желчи, вызывая повышенную моторику кишечника, увеличивает транзит кишечного содержимого, усиливая явления мальабсорбции, витаминной недостаточности, ишемии кишечной стенки, способствуя формированию гиперчувствительности, усилению болевого синдрома в толстой кишке, развитию воспаления. Все эти факторы неблагоприятно влияют на микробиоту, что часто трактуется как изменения, характерные для СРК с диареей, иногда это хологенная диарея, а в некоторых случаях – диарея за счет появления патогенной микробиоты, увеличения количества условно-патогенных форм [88].

Недостаточная секреция желчи способствует нарушению переваривания липидов, снижению активности перистальтики кишечника, запорам с застоем кишечного содержимого с усилением процессов гнилостной, ферментативной диспепсии с увеличением количества условно-патогенных форм бактерий [2]. Билиарная недостаточность формирует стойкие нарушения микробиоты тонкой и толстой кишки, в малом формируя симптомы СИБР, с повышением давления в двенадцатиперстной кишке, что, в свою очередь, способствует формированию дуодено-гастрального и гастроэзофагеального рефлюксов. Наличие последних изменяет нормальный pH желудка, ротовой полости, тем самым способствуя нарушению состава нормальной микробиоты со значительным уменьшением в первую очередь *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, увеличением количества патогенных и условно-патогенных форм, таких как *Proteobacteria*, включая *Veillonellales* и *Firmicutes*, что вызывает значительные сдвиги в гомеостазе этих отделов кишечной трубки, с серьезным нарушением их функции. В толстой кишке нарушение секреции желчи вызывает повышенную моторику с формированием хологенной диареи, с увеличением количества условно-патогенных и патогенных форм [2, 89].

Более того, при развитии СИБР наибольшие изменения происходят именно в двенадцатиперстной кишке. Поскольку слизистая двенадцатиперстной кишки не имеет прочного защитного барьера и характеризуется высокой проницаемостью, при наличии микробной контаминации происходит транслокация кишечных бактерий за пределы кишечной стенки, что может приводить к формированию неспецифического мезаденита с лимфостазом и наличием лимфангиэктазий, холецистита, папиллита [90].

Бактериальные эндотоксины, попадая через портальную систему в печень, нарушая работу клеток Купфера, мононуклеарных макрофагов и запуская выработку провоспалительных цитокинов, способствуют формированию и прогрессированию стеатогепатита на фоне имеющегося стеатоза печени или реактивного гепатита [91, 92]. При транслокации бактерий за пределы кишечной стенки могут наблюдаться и внекишечные проявления, включая интоксикационный синдром (утомляемость, головная боль, иногда напоминающая мигрень, депрессия и т.д.), псевдоаллергические реакции, суставной синдром, кожные проявления, микробную контаминацию мочевыводящих путей и т.д. [93–97].

Таким образом, выявленные изменения микробиоты кишечника могут вызывать не только изменения в системе органов пищеварения, но и влиять на состояние организма в целом, что привлекает к данной проблеме врачей многих специальностей [17, 97–99].

Как было показано выше, на современном фармрынке присутствует множество пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков для лечения больных СИБР различного происхождения. Поэтому лечащий врач может испытать затруднения при выборе необходимого средства для назначения пациенту. В данном случае врачу в качестве средства выбора может быть предложена «Флориоза» – синбиотик, содержащий пребиотик инулин, фиксированную комбинацию из трех фенотипически и генотипически классифицируемых пробиотиков в высокой концентрации – штаммов живых бактерий *Bifidobacterium lactis* Bl-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32 (3 миллиарда в 1 саше) и витамины группы В (В₁, В₂, В₆, В₁₂). Данные пробиотики являются представителями естественной микрофлоры с высокой способностью к адгезии. В одном саше синбиотика «Флориоза» содержится 3 млрд КОЕ, что соответствует нормам ВОЗ и статусу квалифицированной презумпции безопасности в Европе Европейского агентства по безопасности продуктов питания (QPS – Qualified Presumption of Safety) [100, 101, 102, 103].

Важными особенностями этих штаммов являются высокая кислото-, пепсино- и желчеустойчивость, повышенные адгезивные свойства к слизистой оболочке ЖКТ; этим они отличаются от многих других штаммов, которые высокочувствительны к агрессивной среде верхних отделов ЖКТ, а потому в большинстве случаев выпускаются в защитных кишечнорастворимых капсулах [102]. Среди лактобацилл пробиотический штамм *L. rhamnosus* Lr-32 широко известен и хорошо изучен, обладает рядом важных характеристик: высокой устойчивостью к кислотности в желудке и ЖКТ, хорошей адгезивностью и выраженной противомикробной активностью против многих патогенов. Снижает риск возникновения ААД; уменьшает интенсивность диареи при вирусных гастроэнтеритах; обладает эффективностью

против патогенных штаммов, в частности *Salmonella enterica*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*. Кроме того, штаммы *L. rhamnosus* способны защищать от инфекции благодаря своему лектино-подобному белку, проявляющему выраженную ингибирующую активность против продукции биопленок различными патогенными микроорганизмами. Из характеристик штамма *L. acidophilus* La-14 обращает на себя внимание высокая конкурентоспособность против патогенных бактерий в кишечной микробиоте, повышенная устойчивость к адгезии и колонизации, из метаболических эффектов – ферментация лактозы в просвете тонкой кишки [103].

Штаммы *B. lactis* BI-04 в сравнительных исследованиях убедительно доказали свою способность к стабилизации микробиоты кишечника во время и после антибиотикотерапии. Для *B. lactis* BI-04 доказаны отсутствие потенциала переноса устойчивости к антибиотикам, высокая устойчивость к солям желчных кислот, соляной кислоте, резистентность к пепсину и панкреатину [103].

Несомненным преимуществом синбиотика «Флориоза» является содержание в нем достаточной дозы пребиотика инулина (800 мг), являющегося субстратом для питания пробиотических бактерий, но в то же время при ферментации инулина в толстой кишке образуются короткоцепочечные жирные кислоты, прежде всего масляная кислота, снижается внутрипросветный pH [103].

«Флориоза» выпускается в форме порошка в пакетиках-саше, его необходимо рассасывать в полости рта до полного растворения. Содержащаяся в нем комбинация штаммов способствует нормализации микрофлоры, начиная с полости рта и верхних отделов ЖКТ (лактобактерии) и заканчивая толстой кишкой (бифидобактерии) [102].

Состав синбиотика «Флориоза» обогащен витаминами группы В: В₁ – 1,1 мг, В₂ – 1,4 мг, В₆ – 1,4 мг, В₁₂ – 2,5 мкг, что позволяет восполнить витаминдефицит, развивающийся вследствие нарушения их синтеза микрофлорой кишечника при антибиотик-индуцированном дисбактериозе [103].

Суммарное оздоравливающее действие штаммовых пробиотиков и пребиотика, входящих в состав «Флориозы», проявляется сохранением/восстановлением нормальной микробиоты, вероятно: 1) путем прямого взаимодействия со сложной экосистемой кишечника и микрофлорой внутри просвета кишечника; 2) взаимодействием с кишечной слизью, энтероцитами, локальной иммунной системой слизистой оболочки кишки и кишечной нервной системой, определяя барьерные эффекты, участвуя в процессах пищеварения и прямого метаболического действия на кишечник, обеспечивая ферментативную активность; 3) через передачу сигналов за пределы кишечника в системную иммунную систему, печень и другие потенциальные органы [103, 104].

Список литературы / References

- Zhou B, Yuan Y, Zhang S, Guo C, Li X, Li G, et al. Intestinal Flora and Disease Mutually Shape the Regional Immune System in the Intestinal Tract. *Front Immunol*. 2020; 11: 575.
- Ivashkin VT, Fomin VV, Tkacheva ON, Medvedev OS, Poluektova EA, Abdalganieva DI, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Various Specialties of Medical Practice [Literature Review and Expert Council Resolution]. *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctology*. 2024 Feb 18; 34 (2): 14–34.
- Zielińska M, Pawłowska A, Orzeł A, Sulej L, Muzyka-Placzyńska K, Baran A, et al. Wound Microbiota and Its Impact on Wound Healing. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 10; 24 (24): 17318.
- Dempsey E, Corr SC. *Lactobacillus* spp. for Gastrointestinal Health: Current and Future Perspectives. *Front Immunol*. 2022 Apr 6; 13: 840245.

- Yao JY, Groer M, Dutra SVO, Sarkar A, McSkimming DI. Gut Microbiota and Immune System Interactions. *Microorganisms*. 2020 Oct 15; 8 (10): 1587.
- Elgamal Z, Singh P, Geraghty P. The Upper Airway Microbiota, Environmental Exposures, Inflammation, and Disease. *Med Kaunas Lith*. 2021 Aug 14; 57 (8): 823.
- Kennedy MS, Chang EB. The microbiome: composition and locations. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2020; 176: 1–42.
- Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Apr 23; 7 (1): 135.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016 Aug 19; 14 (8): e1002533.
- Liu BN, Liu XT, Liang ZH, Wang JH. Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol*. 2021 Jul 7; 27 (25): 3837–50.
- Rajčić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev*. 2014 Sep; 38 (5): 996–1047.
- Jiao N, Ke X, Zhu L, Zhu R. Evidence challenging the causal role of gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Rep*. 2023 Oct 11; 11: goad064.
- Wang R, Tang R, Li B, Ma X, Schnabl B, Tilg H. Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases. *Cell Mol Immunol*. 2021 Jan; 18 (1): 4–17.
- Athanopoulou K, Adamopoulos PG, Scariol A. Unveiling the Human Gastrointestinal Tract Microbiome: The Past, Present, and Future of Metagenomics. *Biomedicines*. 2023 Mar 9; 11 (3): 827.
- Wang Q, Hao C, Yao W, Zhu D, Lu H, Li L, et al. Intestinal flora imbalance affects bile acid metabolism and is associated with gallstone formation. *BMC Gastroenterol*. 2020 Mar 6; 20 (1): 59.
- Lung microbiome: new insights into the pathogenesis of respiratory diseases | Signal Transduction and Targeted Therapy [Internet]. [cited 2025 Feb 6]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01722-y>
- de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*. 2022 May; 71 (5): 1020–32.
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019 Jan 10; 7 (1): 14.
- Li Z, Xiong W, Liang Z, Wang J, Zeng Z, Kotat D, et al. Critical role of the gut microbiota in immune responses and cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol Hematol Oncol*. 2024 May 14; 17 (1): 33.
- Vaga S, Lee S, Ji B, Andreasson A, Talley NJ, Agréus L, et al. Compositional and functional differences of the mucosal microbiota along the intestine of healthy individuals. *Sci Rep*. 2020 Sep 11; 10 (1): 14977.
- Juge N. Relationship between mucosa-associated gut microbiota and human diseases. *Biochem Soc Trans*. 2022 Oct 31; 50 (5): 1225–36.
- Wang J, Feng J, Zhu Y, Li D, Wang J, Chi W. Diversity and Biogeography of Human Oral Saliva Microbial Communities Revealed by the Earth Microbiome Project. *Front Microbiol*. 2022 Jun 13; 13: 931065.
- Baty JJ, Stoner SN, Scofield JA. Oral Commensal Streptococci: Gatekeepers of the Oral Cavity. *J Bacteriol*. 204 (11): e00257-22.
- Wen J, Lau HCH, Peppelenbosch M, Yu J. Gastric Microbiota beyond *H. pylori*: An Emerging Critical Character in Gastric Carcinogenesis. *Biomedicines*. 2021 Nov 12; 9 (11): 1680.
- Rajčić-Stojanović M, Figueiredo C, Smet A, Hansen R, Kupcinskas J, Rokkas T, et al. Systematic review: gastric microbiota in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Mar; 51 (6): 582–602.
- Ohno H, Satoh-Takayama N. Stomach microbiota, *Helicobacter pylori*, and group 2 innate lymphoid cells. *Exp Mol Med*. 2020 Sep; 52 (9): 1377–82.
- Kasli AJ, Terry NA, Wu GD, Albenberg LG. The Structure and Function of the Human Small Intestinal Microbiota: Current Understanding and Future Directions. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jul 22; 9 (1): 33–45.
- Jensen BAH, Heyndrickx M, Jonkers D, Mackie A, Millet S, Naghibi M, et al. Small intestine vs. colon ecology and physiology: Why it matters in probiotic administration. *Cell Rep Med*. 2023 Sep 7; 4 (9): 101190.
- Michaudel C, Sokol H. The Gut Microbiota at the Service of Immunometabolism. *Cell Metab*. 2020 Oct 6; 32 (4): 514–23.
- Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020 Dec; 113 (12): 2019–40.
- Bozomitu L, Miron I, Adam Raileanu A, Lupu A, Paduraru G, Marcu FM, et al. The Gut Microbiome and Its Implication in the Mucosal Digestive Disorders. *Biomedicines*. 2022 Dec 2; 10 (12): 3117.
- Pracht K, Wittern J, Kagerer F, Jäck HM, Schuh W. The intestine: A highly dynamic microenvironment for IgA plasma cells. *Front Immunol*. 2023 Feb 16; 14: 1114348.
- Sasso JM, Ammar RM, Tenchov R, Lemmel S, Kelber O, Grieswelle M, et al. Gut Microbiome–Brain Alliance: A Landscape View into Mental and Gastrointestinal Health and Disorders. *ACS Chem Neurosci*. 2023 May 8; 14 (10): 1717–63.
- Ge Y, Wang X, Guo Y, Yan J, Abuduwalli A, Aximujiang K, et al. Gut microbiota influence tumor development and Alter interactions with the human immune system. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021 Jan 25; 40 (1): 42.
- Caballero-Flores G, Pickard JM, Núñez G. Microbiota-mediated colonization resistance: mechanisms and regulation. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Jun; 21 (6): 347–60.
- Nawaz N, Wen S, Wang F, Nawaz S, Raza J, Iffikhar M, et al. Lysozyme and Its Application as Antibacterial Agent in Food Industry. *Molecules*. 2022 Sep 24; 27 (19): 6305.
- Larabi AB, Masson HLP, Bäumer AJ. Bile acids as modulators of gut microbiota composition and function. *Gut Microbes*. 2023; 15 (1): 2172671.
- Fukumoto S, Tatewaki M, Yamada T, Fujimura M, Mantyh C, Voss M, et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003 May; 284 (5): R1269–1276.
- držaj E, Traini C, Vannucchi MG, Baccari MC. Nitric Oxide: From Gastric Motility to Gastric Dysmotility. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 16; 22 (18): 9990.
- Nikolovska K, Seidler UE, Stock C. The Role of Plasma Membrane Sodium/Hydrogen Exchangers in Gastrointestinal Functions: Proliferation and Differentiation, Fluid/Electrolyte Transport and Barrier Integrity. *Front Physiol*. 2022 May 18; 13: 899286.
- Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, et al. Genomic analysis identifies association of Fusobacterium with colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012 Feb; 22 (2): 292–8.
- Salvi PS, Cowles RA. Butyrate and the Intestinal Epithelium: Modulation of Proliferation and Inflammation in Homeostasis and Disease. *Cells*. 2021 Jul 14; 10 (7): 1775.
- Uebanso T, Shimohata T, Mawatari K, Takahashi A. Functional Roles of B-Vitamins in the Gut and Gut Microbiome. *Mol Nutr Food Res*. 2020 Sep; 64 (18): e2000426.
- Tarracchini C, Lugli GA, Mancabelli L, van Sinderen D, Turroni F, Ventura M, et al. Exploring the vitamin biosynthesis landscape of the human gut microbiota. *mSystems*. 2024 Oct 22; 9 (10): e0092924.
- Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, Falangone F, Montanari D, Capuani F, et al. Pathophysiology and Clinical Management of Bile Acid Diarrhea. *J Clin Med*. 2022 May 30; 11 (11): 3102.
- Markowicz-Kopeć P, Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020 Apr 16; 12 (4): 1107.
- Liu J, Tan Y, Cheng H, Zhang D, Feng W, Peng C. Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives. *Aging Dis*. 2022 Jul 11; 13 (4): 1106–26.
- Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferrì F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2024; 19 (2): 275–93.
- Notarbartolo V, Carla M, Accomando S, Giuffrè M. The First 1000 Days of Life: How Changes in the Microbiota Can Influence Food Allergy Onset in Children. *Nutrients*. 2023 Sep 16; 15 (18): 4014.
- Nishida A, Nishino K, Ohno M, Sakai K, Owaki Y, Noda Y, et al. Update on gut microbiota in gastrointestinal diseases. *World J Clin Cases*. 2022 Aug 6; 10 (22): 7653–64.

51. Villavicencio Kim J, Wu GY. Update on Sphincter of Oddi Dysfunction: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2022 Jun 28; 10 (3): 515–21.
52. Corazzari E, Shaffer EA, Hogan WJ, Sherman S, Toouli J. Functional disorders of the biliary tract and pancreas. *Gut*. 1999 Sep; 45 (Suppl 2): I48–54.
53. Simon DA, Friesen CA, Schuman JV, Colombo JM. Biliary Dyskinesia in Children and Adolescents: A Mini Review. *Front Pediatr*. 2020 Mar 24; 8: 122.
54. Kegnacs M, Novovic S, Shabanzadeh DM. Dysfunction of Biliary Sphincter of Oddi – Clinical, Diagnostic and Treatment Challenges. *J Clin Med*. 2023 Jul 20; 12 (14): 4802.
55. Georgescu D, Ionita I, Lascu A, Hut EF, Dragan S, Ancusa OE, et al. Gallstone Disease and Bacterial Metabolic Performance of Gut Microbiota in Middle-Aged and Older Patients. *Int J Gen Med*. 2022; 15: 5513–31.
56. Kazi FN, Ghosh S, Sharma JVP, Saravanan S, Patil S. Trends in Gallbladder Disease in Young Adults: A Growing Concern. *Cureus*. 14 (8): e28555.
57. Porges SW, Furman SA. The Early Development of the Autonomic Nervous System Provides a Neural Platform for Social Behavior: A Polyvagal Perspective. *Infant Child Dev*. 2011 Feb; 20 (1): 106–18.
58. Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, Shivkumar K. Autonomic Nervous System Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar 19; 73 (10): 1189–206.
59. Futagami S, Yamawaki H, Agawa S, Higuchi K, Ikeda G, Noda H, et al. New classification Rome IV functional dyspepsia and subtypes. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018 Sep 19; 3: 70.
60. Behar J, Corazzari E, Guelrud M, Hogan W, Sherman S, Toouli J. Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology*. 2006 Apr; 130 (5): 1498–509.
61. Dan WY, Yang YS, Peng LH, Sun G, Wang ZK. Gastrointestinal microbiome and cholelithiasis: Current status and perspectives. *World J Gastroenterol*. 2023 Mar 14; 29 (10): 1589–601.
62. Grigor'eva I, Romanova T, Naumova N, Alkina T, Kuznetsov A, Kabilov M. Gut Microbiome in a Russian Cohort of Pre- and Post-Cholecystectomy Female Patients. *J Pers Med*. 2021 Apr 12; 11 (4): 294.
63. Liu L, Zhao Z, Hou X, Wu J. Effect of sphincter of Oddi dysfunction on the abundance of biliary microbiota (biliary microecology) in patients with common bile duct stones. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 1001441.
64. Menon S, Holt A, Farmer AD. Intra-sphincteric botulinum toxin in the management of functional biliary pain. *Endosc Int Open*. 2022 Apr; 10 (4): E521–7.
65. Ticho AL, Malhotra P, Dudeja PK, Gill RK, Alrefai WA. Bile Acid Receptors and Gastrointestinal Functions. *Liver Res*. 2019 Mar; 3 (1): 31–9.
66. Fan Y, Xu C, Xie L, Wang Y, Zhu S, An J, et al. Abnormal bile acid metabolism is an important feature of gut microbiota and fecal metabolites in patients with slow transit constipation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 956528.
67. Guo X, Okpara ES, Hu W, Yan C, Wang Y, Liang Q, et al. Interactive Relationships between Intestinal Flora and Bile Acids. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 28; 23 (15): 8343.
68. Li J, Zhang R, Ma J, Tang S, Li Y, Li Y, et al. Mucosa-Associated Microbial Profile Is Altered in Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Front Microbiol*. 2021; 12: 710940.
69. Takakura W, Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome – An Update. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 664.
70. Leite G, Morales V, Weitsman S, Celly S, Parodi G, Mathur R, et al. The duodenal microbiome is altered in small intestinal bacterial overgrowth. *PLoS ONE*. 2020 Jun 9; 15 (7): e0234906.
71. Sachdev AH, Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013 Sep; 4 (5): 223–31.
72. Eremova I, Maslennikov R, Poluektova E, Vasileva Y, Suslov A, et al. Epidemiology of small intestinal bacterial overgrowth. *World J Gastroenterol*. 2023 Jun 14; 29 (22): 3400–21.
73. Funch-Jensen P, Drewes AM, Madsen L. Evaluation of the biliary tract in patients with functional biliary symptoms. *World J Gastroenterol WJG*. 2006 May 14; 12 (18): 2839–45.
74. Ghosh G, Jesudian AB. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients With Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2019; 9 (2): 257–67.
75. Shi X, Chen Z, Yang Y, Yan S. Bile Reflux Gastritis: Insights into Pathogenesis, Relevant Factors, Carcinomatous Risk, Diagnosis, and Management. *Gastroenterol Res Pract*. 2022 Sep 12; 2022: 2642551.
76. Taşci EK, Karakoyun M, Sezak M, Doğanavsargil B, Çetin F, Aydoğdu S. Does bile reflux reduce *Helicobacter pylori* gastritis? *Turk J Pediatr*. 2022; 64 (1): 122–6.
77. Han J, Wu S, Fan Y, Tian Y, Kong J. Biliary Microbiota in Cholelithiasis and Correlation With Duodenal Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 625589.
78. Lyu Z, Yu T, Zhang L, Xu X, Zhang Y, Li J, et al. Analysis of the relationship between bile duct and duodenal microbiota reveals that potential dysbacteriosis is the main cause of primary common bile duct stones. *Synth Syst Biotechnol*. 2021 Dec; 6 (4): 414–28.
79. Ye C, Zhou W, Zhang H, Miao L, Lv G. Alterations of the Bile Microbiome in Recurrent Common Bile Duct Stone. *BioMed Res Int*. 2020; 2020: 4637560.
80. Wu KQ, Sun WJ, Li N, Chen YQ, Wei YL, Chen DF. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by increasing mainly *Prevotella* abundance. *Scand J Gastroenterol*. 2019 Dec; 54 (12): 1419–25.
81. Lee SM, Kim N, Yoon H, Kim YS, Choi SI, Park JH, et al. Compositional and Functional Changes in the Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome Patients. *Gut Liver*. 2021 Mar 15; 15 (2): 253–61.
82. Tap J, Derrien M, Törnblom H, Brazzile R, Coats-Portier S, Doré J, et al. Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2017 Jan; 152 (1): 111–123.e8.
83. Ramos Meyers G, Samouda H, Bohn T. Short Chain Fatty Acid Metabolism in Relation to Gut Microbiota and Genetic Variability. *Nutrients*. 2022 Dec 16; 14 (24): 5361.
84. Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotón C, Pascua-García R, Santos J. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Adv Ther*. 2018; 35 (3): 289–310.
85. Olvera-Rosales LB, Cruz-Guerrero AE, Ramírez-Moreno E, Quintero-Lira A, Contreras-López E, Jaimez-Ordaz J, et al. Impact of the Gut Microbiota Balance on the Health-Disease Relationship: The Importance of Consuming Probiotics and Prebiotics. *Foods*. 2021 Jun 2; 10 (6): 1261.
86. Shi Q, Yuan X, Zeng Y, Wang J, Zhang Y, Xue C, et al. Crosstalk between Gut Microbiota and Bile Acids in Cholestatic Liver Disease. *Nutrients*. 2023 May 22; 15 (10): 2411.
87. Binda C, Gibiino G, Coluccio C, Sbrancia M, Dajti E, Sinagra E, et al. Biliary Diseases from the Microbiome Perspective: How Microorganisms Could Change the Approach to Benign and Malignant Diseases. *Microorganisms*. 2022 Jan 28; 10 (2): 312.
88. Roszkowska P, Klimczak E, Ostyrczarz E, Rączko A, Wojciechowska-Koszko I, Dybus A, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) and Twelve Groups of Related Diseases-Current State of Knowledge. *Biomedicines*. 2024 May 7; 12 (5): 1030.
89. Montoro-Huguet MA, Belloc B, Domínguez-Cajal M. Small and Large Intestine (I): Malabsorption of Nutrients. *Nutrients*. 2021 Apr 11; 13 (4): 1254.
90. Maccioni L, Gao B, Leclercq S, Pirlot B, Horsmans Y, De Timary P, et al. Intestinal permeability, microbial translocation, changes in duodenal and fecal microbiota, and their associations with alcoholic liver disease progression in humans. *Gut Microbes*. 12 (1): 1782157.
91. Fitriakusumah Y, Lesmana CRA, Bastian WP, Jasiwan COM, Hasan I, Simadibrata M, et al. The role of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) in Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) patients evaluated using Controlled Attenuation Parameter (CAP) Transient Elastography (TE): a tertiary referral center experience. *BMC Gastroenterol*. 2019 Mar 20; 19: 43.
92. Anand S, Mande SS. Host-microbiome interactions: Gut-Liver axis and its connection with other organs. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2022 Nov 1; 8 (1): 89.
93. Liu P, Jin M, Hu P, Sun W, Tang Y, Wu J, et al. Gut microbiota and bile acids: Metabolic interactions and impacts on diabetic kidney disease. *Curr Res Microb Sci*. 2024; 7: 100315.
94. Jia M, Fan Y, Ma Q, Yang D, Wang Y, He X, et al. Gut microbiota dysbiosis promotes cognitive impairment via bile acid metabolism in major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2024 Dec 24; 14 (1): 503.
95. Salimi A, Sepehr A, Ajdarkosh H, Aghamohammad S, Talebi M, Rohani M, et al. Dynamic Population of Gut Microbiota as an Indicator of Inflammatory Bowel Disease. *Iran Biomed J*. 2022 Sep; 26 (5): 350–6.
96. Kumar A, Pramanik J, Goyal N, Chauhan D, Sivamaruthi BS, Prajapati BG, et al. Gut Microbiota in Anxiety and Depression: Unveiling the Relationships and Management Options. *Pharmaceuticals*. 2023 Apr 9; 16 (4): 565.
97. Simpson CA, Diaz-Arteche C, Elby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2021 Feb; 83: 100343.
98. You W, Zhu Y, Wei A, Du J, Wang Y, Zheng P, et al. Traumatic Brain Injury Induces Gastrointestinal Dysfunction and Dysbiosis of Gut Microbiota Accompanied by Alterations of Bile Acid Profile. *J Neurotrauma*. 2022 Jan; 39 (1–2): 227–37.
99. Raygoza Garay JA, Turpin P, Lee SH, Smith MI, Goethel A, Griffiths AM, et al. Gut Microbiome Composition Is Associated With Future Onset of Crohn's Disease in Healthy First-Degree Relatives. *Gastroenterology*. 2023 Sep; 165 (3): 670–81.
100. Жиленко В.Ю. Исследование резистентности молочнокислых бактерий с пробиотическими свойствами / В.Ю. Жиленко, О.В. Куприян // Рациональное использование природных ресурсов и переработка техногенного сырья: фундаментальные проблемы науки, материаловедение, химия и биотехнология: Материалы Международной научной конференции, Алушта-Белгород, 30 мая – 03 июня 2022 года. Белгород: Белгородский государственный технологический университет им. В.Г. Шухова, 2022. С. 401–405. – EDN DFNJR. Zhilenko V. Yu. Study of resistance of lactic acid bacteria with probiotic properties / V. Yu. Zhilenko, O. V. Kupriyan. Rational use of natural resources and processing of technogenic raw materials: fundamental problems of science, materials science, chemistry and biotechnology: Proceedings of the International Scientific Conference, Alushta-Belgorod, May 30 - June 03, 2022. Belgorod: Belgorod State Technological University named after V. G. Shukhov, 2022. P. 401–405. (In Russ.). EDN DFNJR.
101. Славко Е.А. Применение синбиотиков в комплексной терапии заболеваний с синдромом избыточного бактериального роста. Е.А. Славко, А.Е. Желдыбаева. Лечение и профилактика. 2022; 12 (4): 85–89. EDN ADDZAH. Slavko E. A. Use of synbiotics in the complex therapy of diseases with bacterial overgrowth syndrome. E. A. Slavko, A. E. Zheldybaeva. Treatment and prevention. 2022; 12 (4): 85–89. (In Russ.). EDN ADDZAH.
102. Трухан Д.И., Викторова И.А., Иванова Д.С. Синдром диареи в реальной клинической практике: актуальные аспекты дифференциальной диагностики и коррекции. *Терапия*. 2020; 2: 145–155. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.2.145-155>. Trukhan D. I., Viktorova I. A., Ivanova D. S. Diarrhea syndrome in real clinical practice: current aspects of differential diagnosis and correction. *Therapy*. 2020; 2: 145–155. (In Russ.). doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.2.145-155>
103. Ардацкая М.Д., Анучкин А.А., Буторова Л.И., Павлов А.И., Нугаева Н.Р., Фадиная Ж.В. Патогенетические аспекты развития и лечения антибиотик-ассоциированной диареи: выбор синбиотика с позиции доказательной медицины. *Медицинский совет*. 2023; 17 (6): 113–125. <https://doi.org/10.21518/ms2023-026> Ardat'skaya M.D., Anuchkin A.A., Butorova L.I., Pavlov A.I., Nugaeva N.R., Fadina Zh.V. Pathogenetic aspects of the development and treatment of antibiotic-associated diarrhea: the choice of a synbiotic from the standpoint of evidence-based medicine. *Medical Council*. 2023; 17 (6): 113–125. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2023-026>
104. Rijkers G.T., Bengmark S., Enck P., Haller D., Herz U., Kalliomaki M, et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr*. 2010; 140 (3): 671S–676S. <https://doi.org/10.3945/jn.109.113779>

Статья поступила / Received 02.04.2025
Получена после рецензирования / Revised 14.04.2025
Принята в печать / Accepted 14.04.2025

Сведения об авторах

Котляров Станислав Николаевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой сестринского дела. ORCID: 0000-0002-7083-2692
Шелухина Светлана Витальевна, к.м.н., ассистент кафедры сестринского дела. ORCID: 0000-0002-5872-1308
Маркова Елена Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры сестринского дела. ORCID: 0000-0002-6753-7828
Бутов Михаил Александрович, д.м.н., профессор, профессор кафедры сестринского дела, заслуженный врач Российской Федерации. ORCID: 0000-0003-3402-1128
Василевская Анна Станиславовна, к.м.н., доцент кафедры сестринского дела. ORCID: 0000-0002-4396-5051

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань, Россия

Автор для переписки: Бутов Михаил Александрович. E-mail: butov-m@yandex.ru

Для цитирования: Котляров С.Н., Шелухина С.В., Маркова Е.В., Бутов М.А., Василевская А.С. Особенности микробиоты кишечника при заболеваниях желчевыводящих путей. *Медицинский алфавит*. 2025; (6): 13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-6-13-20>

About authors

Kotlyarov Stanislav N., DM Sci (habil.), associate professor, head of Nursing Dept. ORCID: 0000-0002-7083-2692
Sheloukhina Svetlana V., PhD Med, assistant professor at Nursing Dept. ORCID: 0000-0002-5872-1308
Markova Elena V., PhD Med, assistant professor at Nursing Dept. ORCID: 0000-0002-6753-7828
Butov Mikhail A., DM Sci (habil.), professor, professor at Nursing Dept, Honored Doctor of the Russian Federation. ORCID: 0000-0003-3402-1128
Vasilevskaya Anna S., PhD Med, associate professor at Nursing Dept. ORCID: 0000-0002-4396-5051

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

Corresponding author: Butov Mikhail A. E-mail: butov-m@yandex.ru

For citation: Kotlyarov S.N., Sheloukhina S.V., Markova E.V., Butov M.A., Vasilevskaya A.S. Features of gut microbiota in diseases of the biliary tract. *Medical alphabet*. 2025; (6): 13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-6-13-20>

