

<https://doi.org/10.17816/mechnikov30766>

МИКРОБИОТА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В.И. Симаненков¹, А.Н. Суворов², С.В. Тихонов¹, Е.И. Ермоленко², В.Д. Декканова¹, А.Е. Гончаров^{1,2}, А.В. Ткачев², Н.В. Бакулина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Симаненков В.И., Суворов А.Н., Тихонов С.В., и др. Микробиота желчного пузыря у пациентов с желчнокаменной болезнью // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т. 12. – № 1. – С. 37–44. <https://doi.org/10.17816/mechnikov30766>

Поступила: 17.01.2020

Одобрена: 19.02.2020

Принята: 16.03.2020

♦ В статье приведены результаты обследования 20 пациентов с желчнокаменной болезнью, которым во время плановой лапароскопической холецистэктомии проводили забор желчи и участка стенки желчного пузыря для исследования микробиоценоза. Микробиоценоз исследовали культуральным методом и методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. В таксономической структуре выявленных из желчного пузыря бактерий преобладали *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Lactobacillus spp.*, *E. coli*. Большинство выделенных бактерий *Enterococcus spp.* обладали генами, кодирующими различные факторы патогенности.

♦ **Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь; желчь; микробиота; микрофлора; дисбактериоз; *Enterococcus spp.*, *E. faecium*, *E. faecalis*.

GALLBLADDER MICROBIOTA IN PATIENTS WITH GALLSTONE DISEASE

V.I. Simanenkova¹, A.N. Suvorov², S.V. Tikhonov¹, E.I. Ermolenko², V.D. Dekkanova¹, A.E. Goncharov^{1,2}, A.V. Tkachev², N.V. Bakulina¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Simanenkova VI, Suvorov AN, Tikhonov SV, et al. Gallbladder microbiota in patients with gallstone disease. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(1):37-44. <https://doi.org/10.17816/mechnikov30766>

Received: January 17, 2020

Revised: February 19, 2020

Accepted: March 16, 2020

♦ The article presents the results of investigating 20 patients with cholelithiasis. The bile and a piece of the gallbladder were taken to analyze microbiota during a scheduled laparoscopic cholecystectomy. The study of microbiota was carried out with the cultural method and real-time PCR. *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Lactobacillus spp.*, *E. coli* prevailed in the taxonomic structure of isolated bacteria. Isolated *Enterococcus spp.* had a lot of genes encoding various factors of pathogenicity.

♦ **Keywords:** gallstone disease; bile; microbiota; microflora; dysbacteriosis; *Enterococcus spp.*; *E. faecium*; *E. faecalis*.

Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из самых распространенных «болезней благополучия». По мнению В.Х. Василенко, это плата за долгую и счастливую жизнь [1]. В Европе при проведении ультразвуковых исследований холелитиаз выявляют у 9–21 % на-

селения, а заболеваемость составляет 0,63 случая на 100 человек в год [2, 3]. За последние десятилетия в мире наблюдается тенденция увеличения заболеваемости ЖКБ, выявленной как путем ультразвуковых исследований, так и аутопсий, что может быть связано с измене-

нием стереотипа питания и пандемией ожирения [4, 5].

Желчнокаменная болезнь, или холелитиаз, — многофакторное и многостадийное заболевание гепатобилиарного тракта с генетической предрасположенностью, характеризующееся патологическими изменениями обмена холестерина и/или билирубина с образованием камней в желчных путях [6].

Согласно классическим представлениям желчные камни образуются вследствие трех патологических процессов:

- изменения компонентного состава желчи (перенасыщение холестерином, недостаток желчных кислот, повышение индекса насыщения желчи холестерином);
- нуклеации (образование в перенасыщенной холестерином желчи микроскопических кристаллов моногидрата холестерина);

- нарушения функции желчного пузыря (гипокинетические расстройства, приводящие к нарушению отхождения желчи) [7].

В этиопатогенезе ЖКБ важную роль играют различные факторы риска, которые дифференцируются в зависимости от типа желчных камней. Факторы риска формирования холестериновых и билирубиновых камней представлены в табл. 1.

В последнее время большое внимание уделяют выяснению роли микроорганизмов различных биотопов в поддержании здоровья и развитии широкого спектра заболеваний у человека. Показано, что микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) принимает активное участие в патогенезе острого холецистита, холангита. При этом вопрос, связанный с наличием микроорганизмов, ролью микробиоценоза желчного пузыря в норме и при патологии,

Таблица 1 / Table 1

Факторы риска формирования холестериновых и билирубиновых камней [7]

Risk factor of cholesterol and bilirubin stones formation [7]

Факторы риска холестериновых камней	Факторы риска билирубиновых камней
<i>Немодифицируемые факторы риска</i>	
Возраст	Возраст
Женский пол	
Наследственность	
Национальность	
<i>Модифицируемые факторы риска</i>	
Высококалорийная, богатая простыми углеводами диета	Обширная резекция желудка (черные камни)
Низкое содержание пищевых волокон	Цирроз печени
Беременность	Болезнь Крона
Гиподинамия	Хронический гемолиз (черные камни)
Ожирение, метаболический синдром	Муковисцидоз (черные камни)
Сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность	Инфекции желчевыводящих путей (коричневые камни)
Резкое снижение веса, колебания веса	
Парентеральное питание	
Лекарства: эстрогены, прогестерон, октреотид, цефтриаксон, тиазидные диуретики	
Бариатрические операции, гастрэктомия	
Хронический гепатит С	

не до конца решен, что вызвано прежде всего методологическими сложностями забора материала.

В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано бактерицидное действие желчных кислот, реализующееся через повреждение бактериальных мембран и ДНК микроорганизмов. Данный факт длительное время служил косвенным доказательством стерильности желчи здорового человека, а выделение бактериальной флоры из желчи пациентов с острыми хирургическими заболеваниями желчевыводящих путей расценивали как патологическое [8]. Обнаружение в желчи при таких состояниях классических представителей кишечной микрофлоры, в частности бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, объясняли потенциальными дуоденобилиарными рефлюксами. При холелитиазе в структуре желчных камней также обнаруживали грамотрицательные кишечные бактерии, характерные для проксимальных отделов ЖКТ [9].

Применение новейших молекулярно-генетических методов, таких как секвенирование 16S рРНК и метагеномное шотган-секвенирование (от англ. shotgun sequencing — «метод дробовика»), позволило изучить сложную эндоэкологию желчевыводящих путей (ЖВП). Было доказано, что микробиоценоз играет важную роль в нормальной физиологии ЖВП, а также может отвечать за развитие различных заболеваний, в том числе ЖКБ [10].

ФГНБУ «Институт экспериментальной медицины» и ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» с целью изучения влияния микрофлоры ЖКТ на течение ЖКБ инициировали клиническое исследование микробиоценоза кишечника и желчного пузыря с применением культуральных и культурально-независимых методов.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с ЖКБ и показаниями к плановой холецистэктомии. В ходе лапароскопической холецистэктомии в стерильных условиях проводили забор желчи, а также участка стенки удаленного желчного пузыря с целью изучения микрофлоры данных биотопов культуральным методом и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Микробиота желчного пузыря была изучена у 20 пациентов — 4 (20 %) мужчин и 16 (80 %) женщин. Средний возраст пациентов составил $47,4 \pm 6,1$ года.

Качественный и количественный состав микробиоты желчного пузыря изучали методом ПЦР в реальном времени с использованием диагностической тест-системы «Колонофлор-16». Данная тест-система позволяет оценивать состав микробиоты по следующим параметрам: общая бактериальная масса, содержание и концентрация *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* group, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* enteropathogenic, *Enterococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*

Помимо ПЦР-анализа проводили посев содержимого желчного пузыря на неселективные (кровяной агар), дифференциально-диагностические (агар Эндо, хромогенный УТИ-агар) и селективные (азидный агар) среды для детекции и идентификации аэробных бактерий.

Результаты исследования

Структура микробиоты желчного пузыря, изученная с помощью ПЦР в реальном времени и диагностической тест-системы «Колонофлор-16», представлена на рис. 1.

В таксономической структуре выявленных микроорганизмов преобладали *Bifidobacterium spp.*,

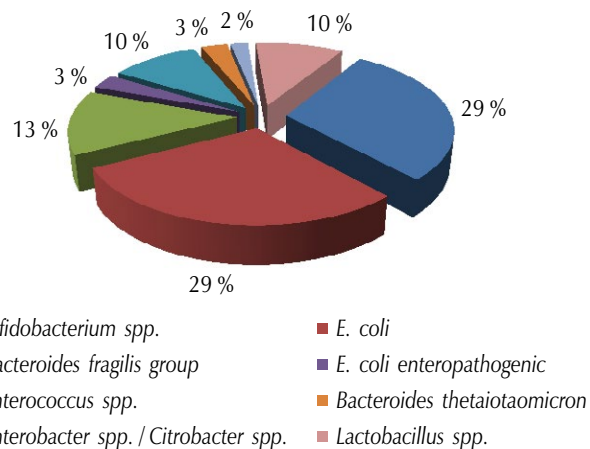


Рис. 1. Структура бактериальных таксонов, идентифицированных методом полимеразной цепной реакции в тканях удаленного желчного пузыря у пациентов с желчнокаменной болезнью

Fig. 1. The structure of bacterial taxa identified by the PCR in the tissues of the removed gallbladder in the patients with gallstone disease

Таблица 2 / Table 2

Гены факторов патогенности *Enterococcus spp.* и их биологическое значение
Genes for pathogenicity factors of *Enterococcus spp.* and their biological significance

Ген фактора патогенности	Биологическое значение
<i>esp</i>	Адгезия и инвазия
<i>asa</i>	Адгезия и инвазия
<i>efa</i>	Адгезия и инвазия
<i>gel</i>	Синтез желатиназы
<i>spr</i>	Синтез сериновой протеиназы
<i>fsr</i>	Синтез феромонов
<i>vanA</i>	Резистентность к ванкомицину

Bacteroides spp., *E. coli*, *Lactobacillus spp.*, что в целом соответствует ранее полученным данным метагеномных исследований об обнаружении разнообразных гамма-протеобактерий и бактериоидов в составе холестериновых камней и желчи у пациентов с холелитиазом [11, 12].

Чувствительность классического культурального метода предсказуемо оказалась ниже, что может быть связано в том числе и с невозможностью идентификации анаэробных бактерий. Так, при использовании метода посева содержимого желчного пузыря в изучаемой группе пациентов были выделены исключительно представители *Enterococcus spp.* Данные

бактерии определялись лишь у 7 из 20 пациентов (35 %). В 4 случаях был идентифицирован *Enterococcus faecium*, в двух — *Enterococcus faecalis*, у одного пациента обнаружена ассоциация обоих видов энтерококков.

Выделенные у пациентов энтерококки были изучены методом ПЦР с использованием ранее разработанных праймеров для выявления детерминант патогенности. Гены факторов патогенности и их биологическое значение представлены в табл. 2, гены факторов патогенности энтерококков, выделенных из желчного пузыря у участников исследования, — в табл. 3.

Энтерококки, выделенные из желчного пузыря пациентов с ЖКБ, характеризовались широким спектром генов патогенности. Известно, что штаммы *Enterococcus spp.*, обладающие факторами патогенности, могут вызывать различные заболевания. Так, Y. Duan et al. продемонстрировали, что цитолизин-продуцирующие штаммы *E. faecalis* оказывают токсическое действие на гепатоциты, увеличивая летальность при алкогольном поражении печени [13]. В то же время роль других факторов патогенности энтерококков в развитии заболеваний гепатобилиарной системы не изучена. В связи с этим представляется целесообразным дальнейшее изучение данного вопроса.

Неожиданной находкой стало обнаружение в микробиоценозе желчного пузыря штамма *E. faecium*, обладающего геном резистентности к ванкомицину (*vanA*). В предшествующих исследованиях, проведенных сотрудниками

Таблица 3 / Table 3

Факторы патогенности штаммов энтерококков, выделенных из желчного пузыря у пациентов с желчнокаменной болезнью
Pathogenicity factors of enterococcus strains isolated from the gallbladder in the patients with gallstone disease

Номер штамма	Вид	Гены факторов патогенности						
		<i>esp</i>	<i>asa</i>	<i>efa</i>	<i>gel</i>	<i>spr</i>	<i>fsr</i>	<i>vanA</i>
1	<i>E. faecium</i>	–	–	–	–	–	–	–
2	<i>E. faecium</i>	–	+	–	+	+	+	–
3	<i>E. faecium</i>	–	+	–	+	+	+	–
4	<i>E. faecalis</i>	+	+	+	+	+	+	–
5	<i>E. faecium</i>	–	–	–	–	–	–	–
6	<i>E. faecalis</i>	+	+	+	+	+	+	–
7	<i>E. faecium</i>	–	–	–	–	–	–	+
8	<i>E. faecalis</i>	+	+	+	+	+	+	–

Института экспериментальной медицины, было установлено, что ванкомицин-резистентные штаммы *E. faecium* могут вызывать эпидемические вспышки нозокомиальных инфекций в стационарах Северо-Западного региона России [14].

Обсуждение результатов

Слизистая оболочка желчевыводящих путей по аналогии с ЖКТ служит химическим, механическим и иммунологическим барьером, при этом исследование микробиоты ЖВП является трудной задачей, связанной с методологическими сложностями забора стерильной желчи. Даже в случае проведения дуоденоскопии с канюляцией холедоха существуют риски контаминации полученной желчи микроорганизмами, населяющими верхние отделы ЖКТ. Кроме того, подавляющее количество желчной микрофлоры не поддается культивированию при помощи стандартных бактериологических методик.

Таксономическое разнообразие микробиоты желчного пузыря было продемонстрировано в ряде предыдущих исследований. T. Wu et al. показали, что микробиота билиарной системы отличается большим разнообразием, чем кишечная. При этом эндоекологическая система желчного пузыря не полностью соответствует кишечной. Так, в частности, в ней отмечается более низкое содержание бактериоидов [11].

Процесс формирования микробиоценоза ЖВП сложный и длительный. Согласно одной из теорий иммуноглобулины слизистой, желчные кислоты оказывают выборочное давление при отборе потенциально жизнеспособных кишечных бактериальных штаммов, мигрирующих из просвета кишечника, и формируют уникальную микрофлору билиарного тракта [15, 16]. В данном процессе осуществляется селекция микроорганизмов, обеспечивающих преодоление естественных неспецифических локальных механизмов защиты макроорганизма и обладающих антикомплемментарной, антилизотимной, антииммуноглобулиновой, антиинтерфероновой, протеолитической активностью и т. д. [17].

Сформировавшийся микробиом потенциально препятствует заселению ЖВП микроорганизмами верхних отделов ЖКТ, условно-патогенными и патогенными бактериями, грибами и вирусами [18, 19]. По аналогии с кишечными бактериями можно предположить, что били-

арная микробиота способна деконъюгировать и гидролизировать желчные кислоты.

В случае присутствия структурных или функциональных нарушений на уровне ЖВП, к примеру дисфункции сфинктера Одди, в желчные пути могут мигрировать микроорганизмы, населяющие проксимальные отделы ЖКТ, в том числе условно-патогенные и патогенные. Продукты бактериального метаболизма, ферменты, в частности β -глюкуронидаза, могут вызывать осаждение молекул билирубина, приводя к образованию билиарного сладжа и камней [20–22].

В нашем исследовании у пациентов с ЖКБ был выявлен широкий спектр бактерий, локализующихся в желчном пузыре, преимущественно представителей родов *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Lactobacillus spp.* Кроме того, в желчи пациентов определялось большое количество *E. coli*, в том числе энтеропатогенных штаммов. С помощью культурального метода в силу его меньшей чувствительности в желчи пациентов удалось идентифицировать лишь грамположительные аэробные бактерии семейства энтерококков. У большинства энтерококков выявлены гены факторов патогенности, в том числе обуславливающие резистентность к антибиотику резерва ванкомицину.

Механизм появления и роль выявленных микроорганизмов в процессе литогенеза обсуждаются и однозначно не установлены. Необходимо отметить, что ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) отмечено у 80 % пациентов, вошедших в исследование, что соответствует данным большинства эпидемиологических испытаний. В данной ситуации можно предложить несколько гипотез, объясняющих механизм связи дисбиоза и ЖКБ. Необходимо отметить, что данные гипотезы не являются взаимоисключающими и могут дополнять друг друга.

Гипотеза 1. Воздействие неблагоприятных экологических факторов, хронический стресс, нарушение пищевого поведения, избыточный вес, ожирение приводят к постепенному изменению кишечного микробиома, а также нормальной микробиоты ЖВП. Активация бактерий, обладающих факторами патогенности, в том числе за счет механизма *quorum sensing*, обуславливает развитие субклинического воспаления в слизистой оболочке ЖВП, что способствует изменению компонентного состава желчи, ее кинетики, камнеобразованию.

Гипотеза 2. Количественные и качественные изменения кишечного микробиома могут



Рис. 2. Возможные механизмы влияния дисбиотических расстройств на развитие желчнокаменной болезни

Fig. 2. Possible mechanisms of the influence of dysbiotic disorders on the development of gallstone disease

приводить к повышению внутрикишечного давления, дискинезии кишечника, дуодено-стазу, способствуя возникновению дуодено-билиарных рефлюксов, контаминации желчи условно-патогенными кишечными бактериями, развитию воспаления, изменению состава и кинетики желчи, камнеобразованию.

Гипотеза 3. Кишечный дисбиоз вызывает избыточную деконъюгацию желчных кислот и нарушает их энтерогепатическую циркуляцию, приводя к возникновению дефицита желчных кислот и повышению холестерина индекса.

Гипотеза 4. Изменение кишечного микробиома приводит к изменению потока биологически активных веществ, бактериальных метаболитов и эндотоксинов через порталную систему и, как следствие, к изменению метаболической активности гепатоцитов, дисбалансу синтеза холестерина и желчных кислот.

Представление о связи нарушения микробиоценозов и ЖКБ отражает рис. 2.

Заключение

Изучение микробиоты ЖВП в норме и при патологии является непростой задачей, в том числе вследствие методологических сложностей забора материала с соблюдением стерильности.

По результатам доклинических и клинических исследований микробиоценоз ЖВП играет значимую роль в развитии различных патологических состояний. С учетом распространенности в популяции заболеваний данной локализации, в частности холелитиаза, изучение механизма формирования и изменения микробиоценоза желчных путей представляется важной задачей с целью профилактики заболевания.

Для проверки существующих и выдвинутых нами гипотез необходимы масштабные проспективные когортные исследования, которые позволили бы наиболее детально оценить норму, причинно-следственные связи между изменениями состава микробиоты пищеварительного тракта и развитием холелитиаза.

Литература

1. Василенко В.Х. Постхолецистэктомические синдромы и сопутствующие заболевания. – М., Рязань, 1980. [Vasilenko V.K. Postcholelistektomicheskie sindromy i soputstvuyushchie zabolevaniya. Moscow, Ryazan'; 1980. (In Russ.)]
2. Angelico F, Del-Ben M, Barbato A, et al. Ten-year incidence and natural history of gallstone disease in a rural population of women in central Italy. The Rome Group for the Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1997;29(3):249-254.

3. Тихонов С.В., Декканова В.Д., Бакулина Н.В., и др. Функциональные и метаболические нарушения у пациентов с желчнокаменной болезнью после перенесенной холецистэктомии // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 4. – № 38. – С. 37–43. [Tikhonov SV, Dekkanova VD, Bakulina NV, et al. Functional and metabolic disorders in patients with cholelithiasis after undergone cholecystectomy. *Medical alphabet*. 2019;4(38):37-43. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38\(413\)-37-4](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38(413)-37-4).
4. Acalovschi M, Dumitrascu D, Caluser I, Ban A. Comparative prevalence of gallstone disease at 100-year interval in a large Romanian town, a necropsy study. *Dig Dis Sci*. 1987;32(4):354-357. <https://doi.org/10.1007/bf01296287>.
5. Aerts R, Penninckx F. The burden of gallstone disease in Europe. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18 Suppl 3:49-53. <https://doi.org/10.1046/j.0953-0673.2003.01721.x>.
6. Ивашкин Т.В., Маев И.В., Баранская Е.К., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – № 3. – С. 64–80. [Ivashkin VT, Mayev IV, Baranskaya YK, et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):64-80. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>.
7. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. [Roytberg GE, Strutynskiy AV. *Vnutrennie bolezni. Pechen', zhelcheyvodyashchie puti, podzheludochnaya zheleza*. Moscow: MEDpress-inform; 2016. (In Russ.)]
8. Merritt ME, Donaldson JR. Effect of bile salts on the DNA and membrane integrity of enteric bacteria. *J Med Microbiol*. 2009;58(Pt 12):1533-1541. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.014092-0>.
9. Csendes A, Burdiles P, Maluenda F, et al. Simultaneous bacteriologic assessment of bile from gallbladder and common bile duct in control subjects and patients with gallstones and common duct stones. *Arch Surg*. 1996;131(4):389-394. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1996.01430160047008>.
10. Клабуков И.Д., Люндуп А.В., Дюжева Т.Г., Тяхт А.В. Билиарная микробиота и заболевания желчных путей // Вестник РАМН. – 2017. – Т. 72. – № 3. – С. 172–179. [Klabukov ID, Lyundup AV, Dyuzheva TG, Tyakht AV. Biliary microbiota and bile duct diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(3):172-179. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vramn787>.
11. Wu T, Zhang Z, Liu B, et al. Gut microbiota dysbiosis and bacterial community assembly associated with cholesterol gallstones in large-scale study. *BMC Genomics*. 2013;14:669. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-669>.
12. Stewart L, Grifiss JM, Jarvis GA, Way LW. Biliary bacterial factors determine the path of gallstone formation. *Am J Surg*. 2006;192(5):598-603. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.08.001>.
13. Duan Y, Llorente C, Lang S, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. *Nature*. 2019;575(7783):505-511. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1742-x>.
14. Колоджиева В.В., Гончаров А.Е., Гостев В.В., Зуева Л.П. Эпидемические *Enterococcus faecium* в России: клональное распространение и генетические особенности мобилома // Профилактическая и клиническая медицина. – 2017. – № 4. – С. 20–24. [Kolodzhieva VV, Goncharov AE, Gostev VV, Zueva LP. Epidemic *Enterococcus faecium* in Russia: clonal spread and genetic features of the mobilome. *Preventive and clinical medicine*. 2017;(4):20-24 (In Russ.)]
15. Ye F, Shen H, Li Z, et al. Influence of the biliary system on biliary bacteria revealed by bacterial communities of the human biliary and upper digestive tracts. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150519. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150519>.
16. Gunn JS. Mechanisms of bacterial resistance and response to bile. *Microbes Infect*. 2000;2(8):907-913. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(00\)00392-0](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(00)00392-0).
17. Ткаченко Е.И., Суворов А.Н. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. – СПб.: Информ Мед, 2009. [Tkachenko EI, Suvorov AN. *Disbioz kishechnika. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu*. Saint Petersburg: Inform Med; 2009. (In Russ.)]
18. Robinson CM, Pfeiffer JK. Viruses and the microbiota. *Annu Rev Virol*. 2014;1(1):55-69. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-031413-085550>.
19. Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Возможности терапевтического лечения больных желчнокаменной болезнью // Медицинский совет. – 2019. – № 14. – С. 44–51. [Seliverstov PV, Skvortsova TE, Sitkin SI, Radchenko VG. Treatment options for patients with gallstones (cholelithiasis). *Medical Council*. 2019;(14):44-51. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-14-44-51>.
20. Vitek L, Carey MC. New pathophysiological concepts underlying pathogenesis of pigment gallstones. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(2):122-129. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2011.08.010>.
21. Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(2):157-169. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2010.02.003>.

22. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Декканова В.Д. Ожирение и синдром раздраженного кишечника. Есть ли связь? // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 2. – № 13. – С. 14–19. [Simanenkova VI, Tikhonov SV, Dekkanova VD.

Irritable bowel syndrome in a patient with obesity: accident or regularity? *Medical alphabet*. 2019;2(13):14-19. (In Russ.)). [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-13\(388\)-14-19](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-13(388)-14-19).

♦ **Адрес автора для переписки** (*Information about the author*)

Сергей Викторович Тихонов / *Sergey V. Tikhonov*

Тел. / Tel.: +79062669822

SPIN-код / SPIN-code: 6921-5511

E-mail: sergeyvt2702@gmail.com