

## **РАЗДЕЛ 4. ДИССЕРТАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**УДК 616.71-007.234:616.366-089]:577.218**

DOI: [https://doi.org/10.14258/zosh\(2022\)4.19](https://doi.org/10.14258/zosh(2022)4.19)

### **МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ**

#### **Осочук Сергей Стефанович**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией Витебского ордена дружбы народов медицинского университета  
email – oss62@mail.ru ORCID 0000-0003-2074-3832

#### **Терочкина Полина Витальевна**

студентка 4 курса лечебно-профилактического факультета Витебского ордена дружбы народов медицинского университета email - terochkinapolina@gmail.com  
ORCID 0000-0001-8566-7936

#### **Осочук Виктор Стефанович**

кандидат медицинских наук, врач – травматолог-ортопед Пинской центральной больницы email – vosochuk@gmail.com, Брестской области ORCID 0000-0001-6069-4102

### **MOLECULAR AND BIOLOGICAL MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF OSTEOPOROSIS AFTER CHOLECYSTECTOMY**

#### **Asachuk Siarhey Stefanovich**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Research Laboratory of the Vitebsk Order of Peoples' Friendship of the Medical University email – oss62@mail.ru, ORCID 0000-0003-2074-3832

#### **Tsiorachkina Polina Vitalievna**

3rd year student of the Faculty of Medicine and Prevention of the Vitebsk state order of peoples' friendship' Medical University Polina Terochkina email - terochkinapolina@gmail.com ORCID 0000-0001-8566-7936

#### **Asachuk Viktor Stefanovich**

Ph.D of medical science, traumatologist-orthopedist, Pinsk Central Hospital, Brest region  
email – v.osochuk@gmail.com ORCID 0000-0001-6069-4102

#### **Аннотация**

Остеопороз является глобальной проблемой, с которой сталкиваются миллионы людей во всем мире. Одной из главных причин развития остеопороза является недостаток витамина D, который может быть приобретен в результате холецистэктомии. Данный обзор включает в себя анализ литературы, посвященной составу и функциям желчи, желчных кислот и мицеллообразованию. При согласованной работе этих компонентов, происходит адекватное всасывание жиров и жирорастворимых витаминов (в частности витамина D). Однако, если какой-то из

этих компонентов выходит из строя (например, после холецистэктомии), страдает весь механизм всасывания, что может привести к недостатку витамина D, и, как следствие, к остеопорозу.

**Ключевые слова:**

Остеопороз; холецистэктомия, желчные кислоты, витамин D, мицеллообразование.

**Annotation**

Osteoporosis is a global problem faced by millions of people around the world. One of the main causes of osteoporosis is a lack of vitamin D, which can be acquired as a result of cholecystectomy. This review includes an analysis of the literature on the composition and functions of bile, bile acids and micelle formation. With the coordinated work of these components, adequate absorption of fats and fat-soluble vitamins (in particular vitamin D) occurs. However, if one of these components fails (for example, after cholecystectomy), the entire mechanism of absorption suffers, which can lead to a lack of vitamin D, and, as a consequence, to osteoporosis.

**Keywords:**

Osteoporosis; cholecystectomy, bile acids, vitamin D, micelle formation.

**Цель**

Целью данной работы является анализ научных публикаций по молекулярным механизмам мицеллообразования и всасывания жирорастворимых соединений в кишечнике и возможность развития постхолецистэктомического остеопороза как следствие нарушения всасывания витамина D.

**Материалы и методы**

Поиск данных проводился в международной библиографической базе PubMed за период 1967 по 2022г. А также в электронной библиотеке eLIBRARY и Cyberleninka.

**Обсуждение**

Остеопороз является системным заболеванием костей скелета. Характеризуется нарушениями минеральной плотности костной ткани (МПКТ), костного обмена, архитектоники и, как следствие, прочности костей. Это заболевание развивается постепенно, без острых симптомов. Довольно часто остеопороз диагностируют лишь после переломов. В настоящее время, остеопороз стал одной из основных проблем общественного здоровья, которая затрагивает миллионы людей во всем мире и является причиной около 9 млн переломов в год (Лесняк 2016. - Т. 20. - №2. - С. 43-46). Остеопороз наблюдается у каждой третьей женщины и у каждого пятого мужчины старше 50 лет на планете. Из-за увеличения продолжительности жизни, заболеваемость остеопорозом растет с каждым годом во всем мире (Лесняк и др. 2018. №1.).

Одной из важнейших причин развития остеопороза является гиповитаминоз D.

Витамин D является группой биологически активных жирорастворимых соединений (Майлян и др. 2017. №1.). Самыми известными являются витамины D1, D2, D3, D4, D5, D6. Существенную роль в организме человека играют D2, D3 (эргокальциферол и холекальциферол). Эргокальциферол поступает в организм с пищей и всасывается в тонком кишечнике в присутствии желчи, далее он включается в состав хиломикрон и по лимфатической системе транспортируется в венозный

кровеносный ток и в печень, где под влиянием 25-гидроксилазы CYP3A4 превращается в кальцитриол (25-(ОН)-D).

Холекальциферол образуется в коже под действием УФ-излучения. В эпидермисе D<sub>3</sub> связывается с витамин D-связывающим белком и либо поступает в жировые клетки с формированием депо, либо идет в венозный кровоток и поступает в печень, где метаболизируется как и эргокальциферол. Кальцитриол является основной формой циркулирующего витамина D и период его жизни, приблизительно, 3 недели. (Мальцев., Мансурова 2014. №9 (85).).

При возникновении в организме недостатка кальция и фосфора кальцитриол, при помощи транспортных белков витамина D переносится в почки, где посредством 1 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1) превращается в 1,25-(ОН)-D (кальцитриол), который является активной формой витамина D. Есть несколько механизмов влияния кальцитриола на содержание кальция и фосфора, и метаболизм костной ткани: (Klimova et al 2017; 19 (9): 114–121).

Кальцитриол индуцирует синтез кальцийсвязывающего белка и компонентов Ca<sup>2+</sup>-аденозинтрифосфатазы в кишечнике, и таким образом, увеличивает всасывание ионов Ca<sup>2+</sup>;

Кальцитриол влияет на липидный бислой мембран энтероцитов, что приводит к увеличению их проницаемости для ионов Ca<sup>2+</sup> и, как следствие, ускорению его всасывания.

В костной ткани, активирует дифференцировку и пролиферацию остеобластов и хондроцитов, приводящее к увеличению синтеза и созревания коллагена.

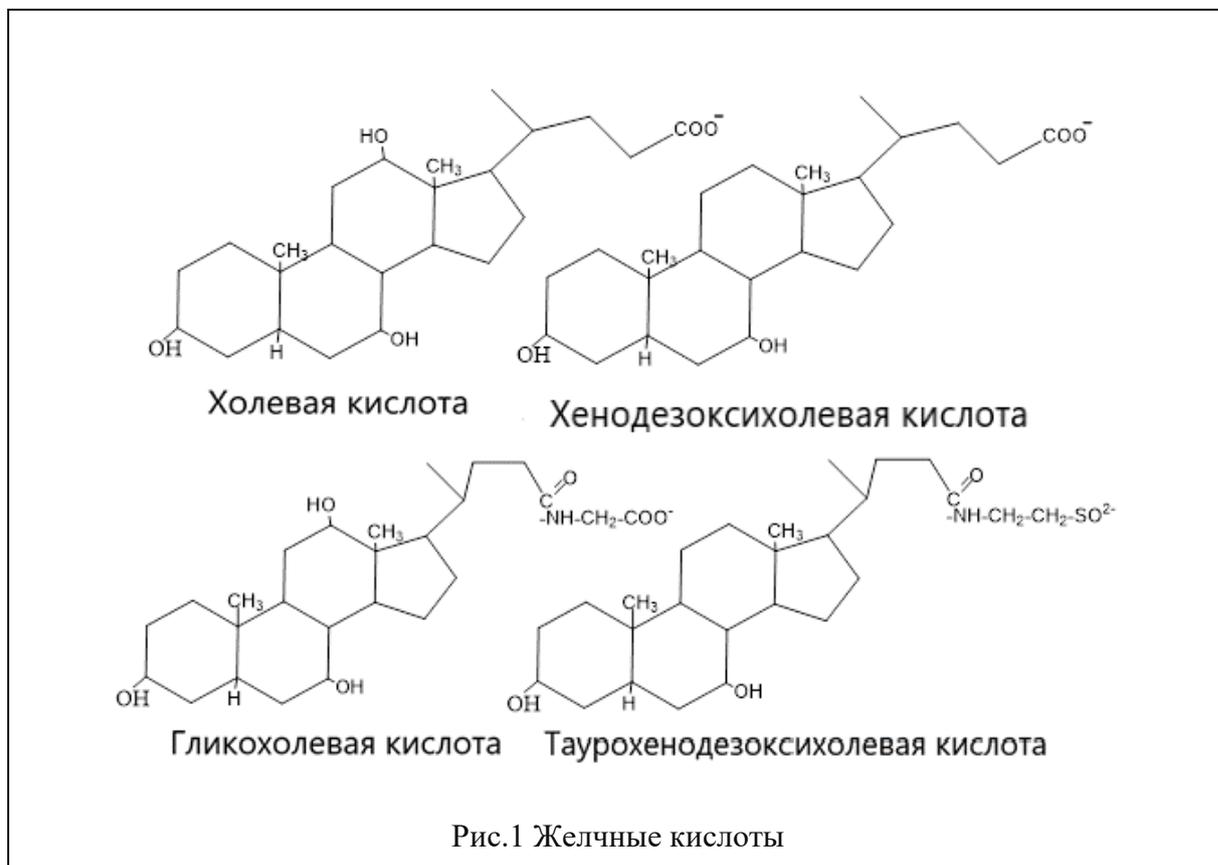
Кроме того, ухудшение всасывания Ca<sup>2+</sup> в кишечнике, в связи с уменьшением кальцитриола, и как следствие снижение его в сыворотке крови приводит к активации механизма отрицательной обратной связи и усилению выработки паратгормона, который вымывает Ca<sup>2+</sup> из костей, увеличивая таким образом его содержание в крови и скорость резорбции костной ткани (Дудинская и др. 2019).

Поскольку Витамин D является жирорастворимым витамином, для его всасывания необходима нормальная функция желчевыделительной системы и формирование мицелл на основе, главным образом, желчных кислот и фосфолипидов.

Желчь на 95% состоит из воды, в которой при pH 7,5-8,0 присутствуют неорганические и органические компоненты, включающие около 40 мМ желчных кислот (ЖК), 3 мМ холестерина, 145 мМ и 4 мМ натрия и калий соответственно, 7 мМ фосфолипидов (Macierzanka et al 2019) а также 0,4-9,0 мг/мл белка (Hasegawa, Makino 1995: 96-102).

У взрослых людей вырабатывается около 0,4–0,8 л желчи в день (Maldonado-Valderrama et al 2011 9;165(1):36-46.). Концентрация желчных солей в печеночной желчи человека составляет 20-50 мМ. В желчном пузыре, где хранится печеночная желчь и реабсорбируется вода, концентрация желчных солей повышается до 200-300 мМ. Во время переваривания средняя концентрация ЖК в тощей кишке составляет 10 мМ (Hofmann, Mysels 1988 39, 145–173.)

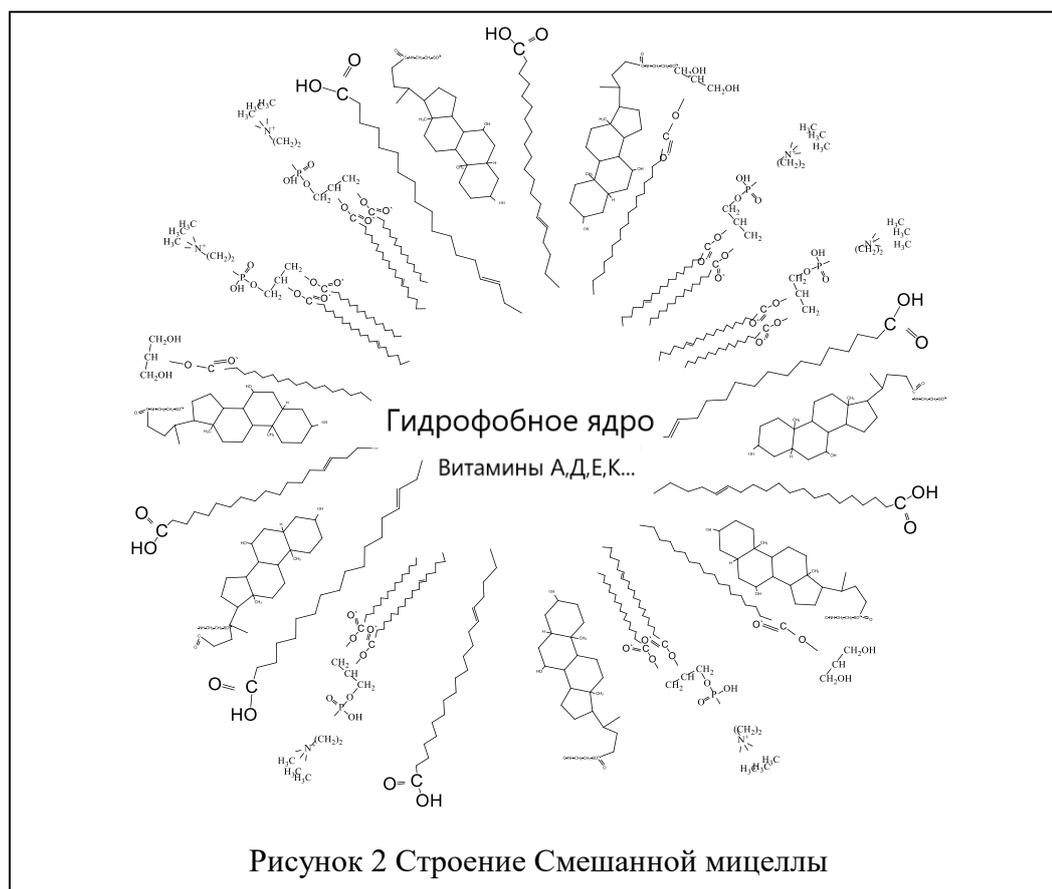
ЖК представляют собой плоские поверхностно-активные молекулы, первоначально синтезируемые из холестерина в печени. Они известны как первичные ЖК, и для человека это холевая и хенодезоксихолевая кислоты. Большая часть ЖК, прежде чем покинуть гепатоциты, конъюгируется с глицином или таурином. Это конъюгированные ЖК, и к ним относятся: гликохолевая, таурохолевая, гликохенодезоксихолевая и таурохенодезоксихолевая кислоты. Структурные



формулы некоторых желчных кислот представлены на рисунке 1.

Бактерии метаболизируют ЖК в подвздошной и толстой кишке. Конъюгированные ЖК сначала деконъюгируются, а 7 $\alpha$ -дегидроксилаза превращает их во вторичные дезоксихолевую и литохолевую кислоты. Деконъюгация снижает их растворимость и повышает токсичность. Однако около 95% ЖК повторно конъюгируются и реабсорбируются энтероцитами в подвздошной кишке. Оттуда они попадают в портальную кровь и перерабатываются в печени. (Macierzanka et al 2019). Тауроурсодезоксихолевая кислота (ТУДХК) представляет собой конъюгированную с таурином форму урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и представляет собой эндогенную гидрофильную третичную желчную кислоту, которая вырабатывается в организме человека в низкой концентрации. Эта ЖК обладает гепатопротекторными свойствами (Benz S. et al. 1998. – Т. 28. – №. 1. – С. 99-106.), кроме того она повышает дифференцировку и жизнеспособность остеобластов, соответственно обладает антиостеопоротическим действием (Ан Т.К. и др. 2020. – Т. 21. – №. 12. – С. 4274.). Такая метаболическая особенность свидетельствует о том, что нарушение баланса ЖК после холецистэктомии может быть способствовать развитию остеопороза.

Первичные ЖК представляют собой амфипатические молекулы, имеющие гидрофобную сторону (b-грань молекулы желчной кислоты), не содержащую заместителей, и гидрофильную сторону (a-грань), содержащую гидроксильные группы. Анионы желчных кислот самоассоциируются в довольно узком диапазоне концентраций с образованием мицелл. Приблизительную среднюю точку этого диапазона удобно назвать критической концентрацией мицеллизации (Hofmann, Hagey 2008 65(16):2461-83.). Например для холата натрия она варьирует от 6 до 16мМ и существенно зависит от температуры рН и ряда иных параметров (Balázs Jójárt, Mihajl Poša, Béla Fiser et al 2014), кроме того увеличение его концентрации до 100 мМ приводит к изменению межмицеллярного взаимодействия, что свидетельствует о важности количества компонентов мицелл в солюбилизации жирорастворимых компонентов пищи. Мицеллы, состоящие только из анионов ЖК (и сопутствующих им противоионов), называются простыми мицеллами. Интересно отметить, что простые мицеллы способны превращать липидные бислои в смешанные мицеллы. В желчи основным компонентом смешанных мицелл (рисунок 2) является фосфатидилхолин (лецитин). В содержимом тонкого кишечника основными компонентами смешанных мицелл являются частично ионизированные



жирные кислоты и 2-моноацилглицерин. Когда пища попадает в тонкий кишечник, она вызывает высвобождение двух основных пищеварительных гормоноподобных веществ: холецистокинина и секретина. Холецистокинин вызывает сокращение желчного пузыря, что приводит к секреции желчи в тонкую кишку. Холецистокинин также побуждает поджелудочную железу выделять пищеварительные ферменты. Секретин стимулирует выделение бикарбоната натрия поджелудочной железой, смешивание которого с кислым содержимым желудка изменяет его рН в щелочную

сторону и способствует образованию пузырьков углекислого газа активно участвующих в перемешивании содержимого 12-перстной кишки. Панкреатический сок содержит липазу, а также несколько эстераз. Под действием панкреатической липазы триглицериды частично гидролизуются до смеси свободных жирных кислот и глицеридов (Danielsson 1963 12:214-9.), которые накапливаются в жидкокристаллической форме на поверхности капель грубо эмульгированного масла в содержимом кишечника. Они "отпочковываются" в виде крупных везикул; а везикулы, в свою очередь, превращаются в смешанные мицеллы под действием солей желчных кислот. Процесс превращения везикул в мицеллы, вероятно, включает в себя не только перегруппировку молекул, но и ионизацию жирных кислот. (Hofmann, Mysels 1988 39, 145–173.) На одну молекулу мицеллярной желчной кислоты приходится примерно 1 молекула фосфатидилхолина или 2 молекулы моноацилглицерида (Hofmann, Hagey 2008 65(16):2461-83.). Считается, что смешанная мицелла имеет сферическую или цилиндрическую форму, при этом молекулы ЖК располагают свои гидрофобные спины между полярными группами солюбилизированных молекул (рисунок 2). Ионизированные головные группы молекул ЖК отталкиваются друг от друга благодаря тому, что мицеллы, по сути являются полианионами (Hofmann, Hagey 2008 65(16):2461-83.). Исследования рассеяния света показали, что размер и структура мицелл зависят от молярного отношения лецитина к ЖК (ЛЕ/ЖК). При ЛЕ/ЖК < 0,6 мелкие смешанные мицеллы (гидродинамический радиус до 3,5 нм) сосуществовали с простыми мицеллами ЖК. Увеличение соотношения более 0,6 приводило к образованию только смешанных мицелл с гидродинамическими радиусами до 30 нм и диском (Macierzanka et al 2019). Смешанные мицеллы могут солюбилизировать дополнительные липиды, такие как жирорастворимые витамины. Действительно, такая мицеллярная солюбилизация жирорастворимых витаминов необходима для их усвоения. (Hofmann, Hagey 2008 65(16):2461-83). Таким образом, соотношение основных компонентов мицелл способно изменять их размер и, как следствие, оказывать влияние на интенсивность всасывания жирорастворимых компонентов пищи. Мицеллы, путем адсорбции на стенке тонкой кишки, повышают концентрацию привариваемых липидов. Это необходимо т.к. пристеночный слой содержимого кишки плохо перемешивается и, следовательно, достичь такого концентрационного градиента не удастся. Таким образом, всасывание липидов эпителиальными клетками является сложным процессом (Шнайдер, Шаповалова 2008. – №. 1. – С. 17-26.) на активность которого существенное влияние оказывают ЖК.

В эксперименте дефицит ЖК существенно снижал всасывание витамина D в кишечнике. При лигировании брыжеечных желчных протоков, всасывание трех основных метаболитов витамина D (витамин D<sub>3</sub>, 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub> и 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub>) в лимфу существенно снизилось (Sitrin M.D et al 1985;248(6):718–25.), а добавление таурохолата повышало всасывание витамина D (Громова и др. 2015. – Т. 1. – №. 294. – С. 28-35.00).

Классическая физиология рассматривает желчный пузырь как всасывающий орган. Слизистая оболочка желчного пузыря имеет одну из самых высоких зарегистрированных скоростей всасывания жидкости из всех изученных эпителиальных клеток. Печеночная желчь поступает в желчный пузырь, а вода и электролиты всасываются. Органические компоненты, такие как билирубин и соли желчных кислот, могут быть сконцентрированы до десяти раз (Igimi, et al 1992. 263, G69–74.). Кроме того, эпителиальные клетки желчного пузыря способны

вырабатывать аполипопротеины (в частности А1 и Е). Показано, что образцы желчи из желчного пузыря содержали аполипопротеин А1 в концентрации 2,0~136,0~мг/мл (Hasegawa, Makino 1995: 96-102). По данным (Secknus et al 1999:446-56.) аполипопротеин А1 способен увеличивать трансмембранный переход липидов через эпителиальные клетки желчного пузыря и ингибировать кристаллизацию холестерина, таким образом предотвращая развитие холестероза и холестериновых камней.

У человека во время ночного голодания около половины выделяемых желчных кислот попадает в желчный пузырь, остальная часть поступает в тонкий кишечник. Те желчные кислоты, которые попадают в тонкий кишечник, всасываются как активно, так и пассивно и возвращаются в печень, где они снова выделяются в желчь. Со временем большая часть циркулирующих желчных кислот накапливается в желчном пузыре. (Hofmann, Hagey 2008 65(16):2461-83)

После холецистэктомии резервуар для хранения желчных кислот теряется. Следовательно, желчь, секретлируемая печенью, сразу попадает в тонкую кишку, а это, в свою очередь, может привести к неадекватному поступлению желчи в тонкую кишку в пищеварительный период, нарушению рециркуляции желчных кислот и всасыванию жиров, в том числе и витамина D.

Таким образом, нарушения метаболизма после удаления желчного пузыря могут быть обусловлены изменениями функционирования биллиардного тракта, одним из которых может быть — выпадение эвакуаторной и концентрационной функций желчного пузыря сопровождающееся нарушением выделения адекватного количества желчи, необходимого для полноценного пищеварения (биллиардная недостаточность).

Актуальность проблем, связанных с удалением желчного пузыря связана с высокой распространенностью данного оперативного вмешательства. Ещё 8-10 лет назад в соединенных штатах проводилось порядка 350тыс. холецистэктомий (ХЭ) в год, в западной германии 80000 (Битемирова 2018.) С каждым годом, количество этих операций только возрастает. Ежегодно в мире выполняется около 2,5 млн. холецистэктомий: в США порядка 700 тыс., в России-120 тыс., в Украине-100 тыс. (Звягинцева и др. 2014). Это связано с высокой распространенностью заболеваний, лечением которых является удаление желчного пузыря.

Например:

- Желчнокаменная болезнь/холелитиаз (наблюдается у ¼ населения старше 60 лет в мире. В Швеции, с этой проблемой обращается около 32% населения, в России 5-6 человек на 1000 (это около 1млн. в год), в Германии и США, порядка 10-15% населения (Битемирова 2018.)
- Полипы желчного пузыря (распространенность в общей популяции варьирует от 0,3 до 13,8% (Онучина 2021 С.100-107)),
- Холестероз (трудно диагностируется, следовательно, нет точных данных о его распространенности),
- Холецистит (холецистит, чаще всего, возникает на фоне холелитиаза, соответственно эпидемиология этих заболеваний будет идти параллельно).

Следовательно, в связи с высокой распространенностью холецистэктомий и заболеваний, приводящих к ней, можно говорить и об актуальности проблемы остеопороза, связанной с удалением желчного пузыря. Такая точка зрения подтверждается рядом исследований. Так, в статье, посвященной влиянию холецистэктомии на уровень 25-гидроксивитамина D у женщин в постменопаузе,

было показано, что у пациенток, перенесших холецистэктомию уровень 25-гидроксивитамина Д были значительно ниже, чем у женщин, не перенесших операцию холецистэктомии. Более того, эти пациентки имели более низкие значения МПКТ и более высокий риск остеопороза (Polat, Beyazal 2018. – Т. 13. – №. 1. – С. 1-5.).

После холецистэктомии состав пула ЖК изменяется. У пациентов, перенесших холецистэктомию, наблюдается уменьшение пула первичных ЖК, в то время как пул дезоксихолата остается нормальным или возрастает. Синтез желчных солей печенью контролируется с помощью механизма отрицательной обратной связи (D F Hutcheon et al 1979; 241(8), 823-4.), что может быть одной из причин возникающего дисбаланса.

В исследовании, проведенном с целью определения функционального состояния вегетативной нервной системы при желчнокаменной болезни до и после холецистэктомии были замечены интересные результаты относительно поступления желчи в двенадцатиперстную кишку и изменения ее состава после холецистэктомии:

1. желчь хаотично поступает в двенадцатиперстную кишку независимо от приема пищи;

2. отмечено снижение содержания ЖК, билирубина и холестерина по сравнению с контрольной группой (Багмет и др. 2018. – №. 12.)

Результаты пред- и послеоперационных исследований показывают значительное уменьшение пула первичных ЖК холата и хенодезоксихолата. Более того, размер пула хенодезоксихолата показал большее уменьшение (74% / 45%). Однако пул дезоксихолата не подвергся существенным изменениям (Pomare, Heaton 1973; 14(10), 753–762).

Таким образом, удаление желчного пузыря приводит к недостаточному или преждевременному излиянию желчи в кишечник, что нарушает мицеллообразование и, как следствие, всасывание липидов и жирорастворимых витаминов (К, А, Е, D) (Минушкин и др. 2015. – №. 13.).

До настоящего времени проведено лишь несколько исследований, оценивающих связь остеопороза и холецистэктомии. Так, данные общенационального популяционного когортного исследования в Корее показали, что частота переломов была выше у людей, перенесших холецистэктомию, чем у их контрольной группы того же возраста и пола. Риск переломов не отличался независимо от возраста мужчин, однако у пожилых женщин (>65лет) он был значительным (Lee et. al 2021;12:657488).

В работе российских ученых, исследовавших нарушение МПКТ и остеопороз при желчнокаменной болезни и постхолецистэктомиическом синдроме, было отмечено, что у больных с желчнокаменной болезнью, нормальная МПКТ была выявлена у 42,6% больных, у 57,4% был отмечен остеопороз или остеопения. Следовательно, распространенность нарушений МПКТ у больных с ЖКБ, в том числе перенесших холецистэктомию, может варьировать в пределах 55,3-61,7%. При этом недостаток витамина Д отмечался у 69% пациентов с ЖКБ (Коричева и др. 2010. №4). Разделение на 2 группы может быть связано с образом жизни обследуемых, получающих витамин В из пищи или при облучении солнечным светом кожных покровов. Ekiz и соавторы оценивали МПКТ и уровень 25-гидроксивитамина Д у пациентов с перенесенной холецистэктомией и выявили, что у этих пациентов был более низкий уровень 25(OH)D, но не МПКТ по сравнению со здоровыми субъектами. Подчеркивается, что пациентам с холецистэктомией в анамнезе, должно

потребоваться более тщательное наблюдение уровня витамина Д (Ekiz et al. 2018. – Т. 13. – №. 1. – С. 1-4.).

### **Выводы**

Исходя из представленной литературы, можно сделать несколько выводов о влиянии холецистэктомии на развитие остеопороза:

1. удаление желчного пузыря приводит к уменьшению первичных ЖК (из-за рециркуляции ЖК как во время голодания, так и во время приема пищи);

2. изменение пула ЖК способно привести к нарушению мицеллообразования;

3. неадекватное мицеллообразование и образование УДХК способны нарушать всасывание витамина Д и оказывать негативное влияние на активность остеобластов;

4. недостаток витамина Д и активности остеобластов приводит к нарушению всасывания  $Ca^{++}$  и метаболизма костной ткани, что в свою очередь, активизирует процесс резорбции костной ткани, завершающийся остеопорозом.

Перспективы:

Данные выводы говорят о перспективности разработки препаратов на основе мицеллярного витамина Д, способного предотвратить гиповитаминоз Д и остеопороз у лиц после холецистэктомии.

### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

Ан Т.К. и соавт. Терапевтический потенциал тауроурсодезоксихолевой кислоты для лечения остеопороза // Международный журнал молекулярных наук. 2020. 21(12): 4274.

Багмет А. Д. и др. Особенности вегетативной регуляции при желчнокаменной болезни до и после холецистэктомии Медицинский совет // 2018. №12. С. 60-64. doi.org/10.21518/2079-701X-2018-12-60-64.

Битемирова Д.А. Распространенность желчнокаменной болезни среди сельской местности // Вестник КазНМУ. 2018. №1. С. 30-31.

Громова О. А., Торшин И. Ю., Пронин А. В. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл // Фарматека. 2015. 1(294). С. 28-35.

Дудинская Екатерина Наильевна, и соавторы Остеопороз у пожилых пациентов // Остеопороз и остеопатии. 2019. 22(3). С. 34-40. doi: 10.14341/osteo12352

Звягинцева Т. А., Гриднева С. В. Механизмы развития и подходы к лечению дисфункции сфинктера Одди после холецистэктомии // Гастроэнтерология. 2014. 52(2). С. 77-81.

Коричева Е. С., Ильченко А. А., Селезнева Э. Я., Дроздов В. Н. Нарушение минеральной плотности костной ткани у больных желчнокаменной болезнью и постхолецистэктомическим синдромом // ЭИКГ. 2010. № 4. С. 14-20.

---

Лесняк О.М. Международные научные проекты в области остеопороза: общие усилия, одна цель // Российский семейный врач. 2016. 20(2). С. 43-46. doi: 10.17816/RFD2016243-46.

Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., и соавторы. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2018. №1. С. 155-168.

Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани // Медицинский вестник Юга России. 2017. №1. С.12-20. doi.org/10.21886/2219-8075-2017-1-12-20.

Мальцев С. В., Мансурова Г. Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций // ПМ. 2014. 85(9). С. 12-18.

Минушкин О. Н. и др. Современный взгляд на синдром биллиардной недостаточности // Медицинский совет. 2015. №13. С. 50-57.

Онучина Е.В. Полипы желчного пузыря: современные подходы к диагностике и лечению // Терапевтический архив. 2021. Т.93. №1. С.100-107.

Шнайдер Н. А., Шаповалова Е. А. Липидный обмен: введение // Вестник Клинической больницы № 51. 2008. №1. С. 17-26.

Balázs Jójárt, Mihalj Poša, Béla Fiser et al Mixed micelles of sodium cholate and sodium dodecylsulphate 1:1 binary mixture at different temperatures--experimental and theoretical investigations. PLoS One . 2014; 8;9(7): e102114. doi: 10.1371/journal.pone.0102114.

Benz C. et al. Effect of tauroursodeoxycholic acid on bile-acid-induced apoptosis and cytolysis in rat hepatocytes. Journal of hepatology. 1998; 28(1): 99-106.

Danielsson H. Influence of bile acids on digestion and absorption of lipids. Am J Clin Nutr. 1963; 12:214-219. doi: 10.1093/ajcn/12.3.214.

Ekiz T. et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and bone mineral density evaluation in patients with cholecystectomy: a case-control study. Archives of osteoporosis. 2018; 13(1): 1-4.

Hasegawa T, Makino I. Measurement of apolipoprotein A1 in cholesterol gallstones and gallbladder bile of patients with gallstones. J Gastroenterol. 1995; 30(10): 96-102. doi: 10.1007/BF01211382.

Hofmann AF, Hagey LR. Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. Cell Mol Life Sci. 2008; 65(16): 2461-2483.

Hofmann, A. F. and Mysels, K. J. Bile salts as biological surfactants. Colloids and Surfaces. 1988; 39: 145–173.

Hutcheon D F, et al. Postcholecystectomy Diarrhea. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 1979; 241(8): 823-824.

Igimi, H., Yamamoto, F. and Lee, S. P. Gallbladder mucosal function: studies in absorption and secretion in humans and in dog gallbladder epithelium. *Am. J. Physiol.* 1992; 263: 69–74.

Klimova O.Yu., Berdnikova N.G., Kazakov R.E. Pleiotropic effects of vitamin D: an essential element of comorbidity therapy. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (9): 114–121.

Lee EJ, et al. The Association Between Cholecystectomy and the Risk for Fracture: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Korea. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 27;12:657488

Macierzanka A, et al. Bile salts in digestion and transport of lipids. *Adv Colloid Interface Sci.* 2019; 274:102045.

Maldonado-Valderrama J, Wilde P, Macierzanka A, Mackie A. The role of bile salts in digestion.// *Adv Colloid Interface Sci.* 2011; 165(1):36-46.

Polat H. B., Beyazal M. S. The effect of cholecystectomy on 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density in postmenopausal women. *Archives of osteoporosis*. 2018; 13(1): 1-5.

Pomare, E. W., & Heaton, K. W. (1973). The effect of cholecystectomy on bile salt metabolism. *Gut*, 14(10), 753–762

Secknus R, Darby GH, Chernosky A, Juvonen T, Moore EW, Holzbach RT. Apolipoprotein A-I in bile inhibits cholesterol crystallization and modifies transcellular lipid transfer through cultured human gall-bladder epithelial cells. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 14(5):446-56. doi: 10.1046/j.1440-1746.1999.01881.x. PMID: 10355509.

Sitrin M.D., Pollack K.L., Bolt M.J. Intestinal absorption of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the rat. *Am. J. Physiol.* 1985; 248(6):718–25.