



УДК 616.366-002-02-092

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО КАЛЬКУЛЁЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА И РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ЕГО ФОРМИРОВАНИИ

**С.С. ДЁМИН^{1,2}, И.П. ПАРФЁНОВ²
М.И. ЧУРНОСОВ¹, И.Н. СОРОКИНА¹
И.С. ПОЛЯКОВА¹, Л.А. ЦАПКОВА¹
А.П. ТАРАСОВА²**

¹⁾ Белгородский государственный национальный исследовательский университет

²⁾ Областная клиническая больница Святого Иоасафа, г. Белгород

e-mail: doc.ss@mail.ru

В статье изложены данные об этиопатогенезе хронического калькулёзного холецистита. Процессы воспаления и камнеобразования при калькулёзном холецистите зависят от генов, контролирующих метаболизм липидов, пигментов, а также влияющих на интенсивность и длительность воспалительных процессов.

Ключевые слова: хронический калькулёзный холецистит, молекулярно-генетические факторы, метаболизм липидов, литогенная желчь, хроническое воспаление.

За последнее десятилетие сделан значимый шаг в изучении и понимании патогенеза хронического калькулёзного холецистита (ХКХ). Этиопатогенез ХКХ достаточно сложен, механизмы его формирования разнообразны и представляют определенный интерес для изучения среди исследователей [5, 8, 21].

Этиопатогенез хронического калькулёзного холецистита условно может быть разделён на два компонента: обменный и воспалительный [3, 8]. Первый включает в себя несколько моментов: перенасыщение желчи холестерином; активация в ней процессов перекисного окисления липидов; изменение баланса факторов, ингибирующих выпадение холестерина в осадок (уменьшение содержания в желчи веществ белковой природы, снижение холато-холестеринового коэффициента, то есть соотношения желчных кислот и холестерина, и лецитин-холестеринового коэффициента; сдвиг реакции желчи в кислую сторону)[7]; резкое снижение или полное отсутствие липидного комплекса в желчи [9, 12, 21]. Второй компонент подразумевает воспалительно-дистрофические и склеротические процессы в структурных элементах стенки желчного пузыря при участии иммунокомпетентных клеток, миграцию моноцитов, лимфоцитов, нейтрофилов в слизистую, а также высвобождение медиаторов тканевого повреждения [8, 10].

Схематично патогенез хронического калькулёзного холецистита может быть представлен следующим образом (рисунок). Первоначально развитию холецистита предшествуют альтеративные изменения слизистой пузыря, вызванные действием различных факторов (инфекционно-аллергические агенты, аутоиммунизация, нарушения микроциркуляции различного генеза, некоторые заболевания ЖКТ и печени, функциональные и метаболические расстройства билиарной системы) [9, 23]. Затем происходит активация иммунокомпетентных клеток и синтез ими медиаторов воспаления (TNF α , Lta, IL-1, IL-6 и др.). TNF α в свою очередь активизирует хемотаксис лейкоцитов, моноцитов, усиливает их миграцию в стенку жёлчного пузыря, что приводит воспалению, отеку и десквамации эпителия слизистой [8, 10]. При этом постепенно происходят атрофия и склерозирование оболочек пузыря, нарушается его адсорбционно-секреторная и моторная функции [4, 8, 9, 10].

Локальная вторичная продукция цитокинов поддерживает воспалительный процесс: TNF α , являясь вершущей цитокинового воспалительного каскада, регулирует, в частности, продукцию других цитокинов: способен угнетать экспрессию рецепторов IL-8 второго типа (CXCR2) на поверхности мембраны полиморфноядерных лейкоцитов, снижать их хемотаксис, повышать продукцию супероксид-анионов, он также активизирует перекисное окисление липидов. Стенкой желчного пузыря выделяется слизь, содержащая гликопротеид [4, 9, 19].

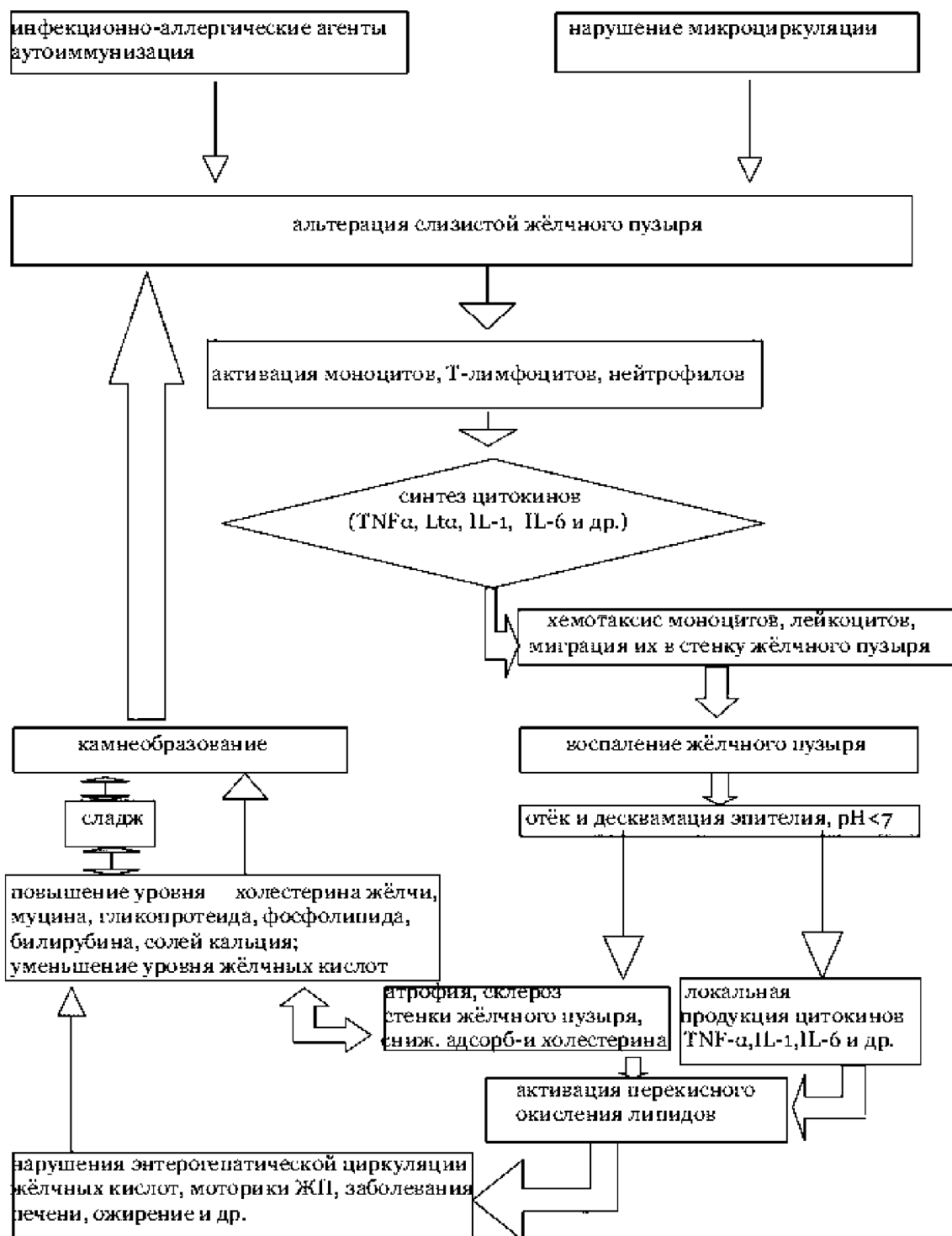


Рис. Схема патогенеза хронического калькулёзного холецистита
(составлено по Окорочкову А.Н., 2000; Шерлок Ш., Дули Дж., 2002; Ильченко А.А., 2004)

Поскольку развитие хронического холецистита сопровождается воспалительно-дистрофическими и склеротическими процессами в структурных элементах стенки желчного пузыря, а частицы слизи зачастую являются «затравкой» для осаждения кристаллов холестерина, - в комочках слизи происходит отложение холестерина [5, 6, 8].

Перенасыщение желчи холестерином - результат нарушения сложных биохимических процессов, главным из которых является усиление активности гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА редуктаза), приводящей к увеличению синтеза холестерина и насыщению им желчи [1]. В результате в печени накапливается



много холестерина и мало желчных кислот. Холестерин нерастворим в водной среде и выводится из печени в виде смешанных мицелл (в соединении с желчными кислотами и фосфолипидами), которые являются водорастворимыми. Смешанные мицеллы способны удерживать холестерин в стабильном состоянии, которое характеризуется низким индексом насыщения холестерином (ИНХ), рассчитываемым из соотношения холестерина, желчных кислот и фосфолипидов [4, 8, 9, 10]. Высокий ИНХ отмечается при перенасыщении желчи холестерином, либо при снижении концентрации желчных кислот [5]. При высоком ИНХ весь холестерин не может быть транспортирован в виде смешанных мицелл. Его избыток транспортируется в фосфолипидных пузырьках, которые являются нестабильными и легко агрегируются.

Такая желчь является литогенной. При этом образуются крупные многослойные пузырьки, из которых осаждаются кристаллы моногидрата холестерина, создавая основу для формирования различных вариантов билиарного сладжа. В состав сладжа, кроме кристаллов моногидрата холестерина, могут входить соли кальция - билирубинат кальция, карбонат и фосфат кальция, муцин-гликопротеиновый гель и другие компоненты [6, 36].

Развитию желчных камней в желчевыводящих путях в значительной мере способствует инфекция [4, 8, 9, 10]. Микроорганизмы, в первую очередь кишечная палочка, выделяют фермент β -глюкуронидазу, которая трансформирует растворимый конъюгированный билирубин в нерастворимый неконъюгированный. Образовавшийся в избытке неконъюгированный билирубин взаимодействует с ионами кальция, образуется кальций билирубинат – компонент пигментных желчных камней. Кроме того, микроорганизмы выделяют лецитиназы (фосфолипазы), расщепляющие лецитин желчи, что, с одной стороны, приводит к уменьшению в ней лецитина и снижению её стабильности, с другой – к увеличению содержания в желчи жирных кислот, входящих в состав пигментных желчных камней [9]. Перенасыщение желчи холестерином, нарушение баланса между пронуклеирующими и антинуклеирующими факторами, снижение эвакуаторной функции желчного пузыря способствуют с одной стороны дальнейшему ухудшению функционирования слизистой желчного пузыря, снижению её адсорбции холестерина и активации в ней перекисного окисления липидов [23], с другой стороны создают условия для формирования билиарного сладжа, а затем и камней, что в свою очередь вызывает альтерацию слизистой и поддерживает в ней воспаление, степень выраженности которого в значительной степени определяется продукцией цитокинов [5, 10, 11, 12, 17].

Формирование клинических особенностей ХКХ определяется интенсивностью взаимоотношающихся процессов камнеобразования и воспаления в желчном пузыре. Развиваются различные его формы: тяжелый, средней тяжести, лёгкого течения; монотонный, рецидивирующий, перемежающийся и др. (по Ногаллеру) [6, 7, 9].

Значительное количество молекулярно-генетических работ, посвящённых изучению роли генетических факторов ХКХ связано с поиском ассоциаций полиморфизмов генов, влияющих на метаболизм холестерина и жёлчных кислот с развитием калькулёзного холецистита [3, 6, 21]. Тем не менее, ряд авторов указывает на роль полиморфизмов генов тем или иным образом затрагивающих процессы воспаления и их роль в развитии камней в жёлчном пузыре [20, 32].

Wang X. et al., (1994) изучали метаболические аспекты генетики желчнокаменной болезни и показали, что уровень внутриклеточного холестерина определяется двумя процессами: биосинтезом с участием ферментов мевалонатного пути (HMGCoAS, HMGCoAR, FDFS, SS) и поступлением в клетку в составе частиц ЛПНП, осуществляемым с участием LDL рецептора (LDLR). Ключевой регулятор экспрессии генов этой генной сети – транскрипционный фактор SREBP (sterol regulatory element binding protein), образующийся из предшественника – preSREBP [30].

В работах Bertomeu A. et al. (1996) получены данные относительно полиморфизма гена Apo-E в человеческой популяции, а также его связи с камнеобразованием. Apo-E – высокоаффинный лиганд к рецептору липопротеинов низкой плотности и связанному с ним белком. Существует три кододоминантных Apo-E аллеля: ϵ_2 , ϵ_3 and ϵ_4 , которые обуславливают существование 6 изоформ Apo-E (E2/E2, E3/E3, E4/E4, E2/E3, E2/E4, E3/E4). Они и обуславливают различную аффинность к рецепторам, а также

величину клиренса циркулирующих липопротеинов. Показана роль Apo-E4 в усиленном захвате хиломикронами холестерина в печени, а также общее влияние генов группы Apo-E на процесс дестабилизации коллоидного равновесия в желчи [14].

Пигментный обмен и его роль в камнеобразовании освещался в работах Del Giudice E.M. et al. (1999). Авторами установлено, что единичные мутации генов, вызывающие гемолитические анемии, и дефекты генов кодирующих ферменты эритроцитов (AK1, G6PD, GPI, GSR, PGK1, PKLR, TPI1) достоверно приводят к повышению концентрации билирубина, с последующим формированием пигментных желчных камней [18].

Генетические аспекты метаболизма холестерина и желчных кислот также были затронуты в работах Kesaniemi Y.A. et al., (1999). Проводились близнецовые исследования в финской популяции, которые были направлены на определение сывороточного уровня метилстеролов, отражающего печеночный синтез холестерина, а также выявление уровня дезоксихолатов в желчи. Корреляция с калькулёзным холециститом была обнаружена у монозиготных близнецов, и не наблюдалась у дизиготных, что позволяет думать о существенной роли генетических факторов в секреции липидов [15].

Yang T. et al., (2002) установили, что скорость перехода вышеупомянутого предшественника preSREBP в активную форму зависит от концентрации холестерина, и при его высоком уровне эта реакция подавляется. Таким образом, активность генов мевалонатного пути биосинтеза холестерина регулируется по механизму обратной связи: чем выше концентрация холестерина, тем ниже активность фактора SREBP. Так же, по механизму обратной связи регулируется и транскрипционная активность гена, кодирующего рецептор LDL, обеспечивающего транспорт ЛПНП в клетку [19].

Связь одиночной мутации в гене, дефект которого приводил к формированию желчных камней выявили Pullinger C.R. et al. (2002). У гомозиготных пациентов с недостаточностью холестерин-7 α -гидроксилазы (CYP7A1) отмечались гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия при одновременном дефиците холатов в фекалиях, имеющие патогенетическое значение [22].

В исследовании Rosmorduc O. et al. (2003) отражено влияние гена ABCB-4 на формирование билиарного сладжа, холестериновых камней в жёлчном пузыре в группе пациентов с рецидивами ЖКБ после холецистэктомии, отягощённым семейным анамнезом по ЖКБ, а также внутрипеченочным холестазом, связанным с беременностью. Патолофизиологическое значение сниженной экспрессии этого гена заключалось в спонтанном появлении холестериновых жёлчных камней и было доказано в эксперименте на популяциях мышей, полностью лишенных гена ABCB-4. Гомозиготные генотипы по локусу ABCB-4, ведущие к полному отсутствию транспорта фосфолипидов в желчь отмечались в группах пациентов с прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом третьего типа, а также у детей с ранним циррозом печени. Холелитиаз также часто обнаруживался у больных прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом второго типа. В подгруппе пациентов с интермиттирующим холестазом без перехода в цирроз наблюдались мутации в гене ABCB-11, и у них в 65% случаев обнаруживали желчные камни [13].

Jiang Z.Y. et al., (2004) было показано, что однонуклеотидный полиморфизм в промоторной области гена (CYP7A1) связан с увеличением уровня холестерина и возникновением желчных камней [27].

Lammert F. и Sauerbruch T. (2005) указывают на то, что в человеческом организме присутствует несколько генов, ответственных за механизмы синтеза и регуляции транспорта холестерина, жёлчных кислот, липопротеинов и солей желчных кислот, в частности это: APO-B, APO-E, ABCB-11, ABCB-4, SCKAR, CETP, CFTR. Моногенный холелитиаз связывают с генами, кодирующими синтез фосфатидилхолина или солей жёлчных кислот (ABCB-4, ABCB-11 соответственно), холестерин-7 α -гидроксилазы (CYP7A1), холецистокининового рецептора (SCKAR), а также с влиянием гена кистозного фиброза (CFTR) [24].

В исследованиях Lancellotti S. et al., (2005) выявлено, что семейная гипобеталипопротеинемия, связанная с мутациями гена Apo-B, также может быть ассоциирована с возникновением холестериновых камней как компенсаторная реакция элиминации холестерина, не встроенного в Apo-B-содержащий транспортный комплекс [26].



Колчанов Н.А. и др. (2006) показали, что множество генов, в том числе влияющих на воспаление и метаболизм липидов характеризуются наличием значительного числа полиморфных сайтов, которые могут обуславливать разные функциональные проявления экспрессии гена, в том числе и патологические. Приводятся данные о влиянии ряда генетических факторов на холестеринный обмен. Следствием этого является то, что основными липидными компонентами окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) комплексов, являются холестерин и его эфиры, жиры (триацилглицеролы) и фосфолипиды, что имеет определённое патогенетическое значение для ЖКБ [2].

В исследованиях механизмов возникновения ЖКБ Finzi L. et al. (2006) рассмотрели потенциальную связь между воспалением, гиперпродукцией муцина и камнеобразованием. В работе указывается на «ранние» воспалительные изменения слизистой жёлчного пузыря (нейтрофильную инфильтрацию слизистой оболочки), приводящие к аккумуляции муцинового геля, а также на протективное действие противовоспалительных препаратов в отношении ЖКБ (в экспериментах на мышах). При этом авторы выделяют ключевую роль повышенного синтеза TNF α в реализации «сигнального пути», опосредованного EGF-R (рецептором эпидермального фактора роста), который определяет увеличение экспрессии генов MUC5AC и MUC2, и, как следствие гиперпродукцию муцина, при желчнокаменной болезни. В исследовании *in vitro* в культуре клеток эпителия жёлчного пузыря была прослежена цепочка синтеза конечного продукта — муцина, под влиянием TNF α . Из культуры клеток, подвергшейся действию рекомбинантного человеческого TNF α выделялась иРНК, которая далее исследовалась. Генетический анализ, проведённый с помощью ПЦР, показал, что в результате действия TNF α , экспрессируются только два гена, достоверно влияющих на синтез муцина: MUC5AC и MUC2, чьи структуры и были определены. В дальнейшем, методами иммуногистохимии и иммуноблотинга были определены концентрации продуктов этих генов. Повышенная экспрессия гена MUC5AC обуславливает накопление муцина как в просвете жёлчного пузыря, так и в его стенке и складках слизистой. Ген MUC2 ответственен за внутрипечёночный холелитиаз [25].

Некоторыми авторами указывается, что жёлчные камни оказывают прямое раздражающее действие на поверхность слизистой жёлчного пузыря, что приводит к задержке и неполной эвакуации желчи, её застою и последующему расширению органа, что обуславливает развитие и поддержание хронического воспаления. Целью работ Vishnoi M. et al. (2007) было изучение влияния полиморфизма генов провоспалительных цитокинов TNFA -308G/A, IL6 -174 G/C, и противовоспалительного IL-10 -819 C/T (в популяции Северной Индии) на процессы камнеобразования и канцерогенеза в желчном пузыре. Авторы отмечают, что воспалительный каскад при ЖКБ и раке желчного пузыря запускается как наличием камней, так и другими факторами, такими как присутствие хронической инфекции. В результате исследований установлено модулирующее влияние изученных аллелей на воспаление, камнеобразование и канцерогенез [20].

Комплексное генетическое исследование цитокинов применительно к желчнокаменной болезни в китайской популяции проведено Hsing A.W. et al. (2008). Авторы изучали 62 одиночных нуклеотидных полиморфизма в 22-х генах, имеющих отношение к процессам воспаления. В исследование были включены следующие гены: IL1A, IL1B, IL4, IL5, IL6, IL8, IL8RA, IL8RB, IL10, IL13, IL16, PPARA, PPARG, RNASEL, SOD2, MPO, NOS2, NOS3, TGFB1, VCAM1, VEGF, а также TNF α . Установлено наличие значимых взаимосвязей процессов воспаления и камнеобразования. Отмечено, что 5 из 22 исследуемых генов коррелируют с возникновением жёлчных камней (IL8, IL8RB, RNASEL, TNF, NOS2). При этом одни варианты генов оказывают протективное действие, другие являются факторами риска. Так, все три мононуклеотидных полиморфизма гена IL-8 снижают вероятность возникновения ЖКБ. Напротив, лишь два варианта гена IL8RB из трёх были ассоциированы с повышенным риском развития жёлчных камней. Также было изучено семь мононуклеотидных полиморфизмов TNF α . Авторы отмечают, что этот цитокин способен путём усиления продукции и снижения клиренса триглицеридов в печени вызывать гиперлипидемию. Установлено, что наличие генотипов -863CC и -863CA оказывает протективное действие в отношении ЖКБ, по другим

шести изученным полиморфизмам TNF α (-301 C/T, -857 C/T, -367 G/A, -308 G/A, -238 G/A) достоверных взаимосвязей с риском развития ЖКБ не выявлено [32].

Таким образом, анализ литературных данных по молекулярным основам этиологии и патогенеза хронического калькулёзного холецистита позволяет заключить, что в основе развития заболевания лежат сложные многоэтапные, поливекторные воспалительные и обменные механизмы.

Литература

1. Белоусов, А.С. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение болезней органов пищеварения / А.С. Белоусов, В.Д. Водолагин, В. П. Жаков. – М.: Медицина, 2002. – 424 с.
2. Генные сети липидного обмена / Колчанов Н.А. [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – №2 (210). – С. 29-42.
3. Григорьева, И.Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни / И.Н Григорьева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007.–т.17.– № 6.– С.17–21.
4. Иванченкова, Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей / Р.А. Иванченкова. – М.: Атмосфера, 2006. – 416 с.
5. Ильченко, А.А. Основные успехи билиарологии / А.А. Ильченко // Экспер. и клин. Гастроэнтерол. 2007. – №2. – С. 45-54.
6. Маев, И.В. Достижения молекулярной генетики в области гастроэнтерологии / И.В. Маев, В.М. Говорун // Рос. Журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2004. – Т.14, №3. – С. 13-21.
7. Мараховский, Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы / Ю.Х. Мараховский // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии. – 2003. – Т. 13, № 1. – С. 81-92.
8. Никитенко, Т.М. Показатели литогенности желчи, липидов сыворотки крови и воспаление слизистой жёлчного пузыря у женщин с холестериновой желчнокаменной болезнью / Т.М. Никитенко // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – №4 (122). – С. 160-163.
9. Огороков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. В 11 т. Т.1. Диагностика болезней органов пищеварения / А.Н. Огороков. – М.: Мед. лит., 2000. – 560 с.
10. Царегородцева, Т.М. Цитокины при гастроэнтерологической патологии / Т.М. Царегородцева // Медицинская газета. – 2005. – № 63. – С. 3-4.
11. Метаболические факторы защиты коренного населения севера при ИБС и холелитиазе / В.В. Цуканов [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – №3 (120). – С. 100-104.
12. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули; пер. с англ. / под ред. Апросиной З.Г., Мухина Н.А. – М.: ГЭОТАР-МЕД. – 2002. – 676 с.
13. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. / O. Rosmorduc [et al.] // Gastroenterology. – 2003. – V.125. – P. 452-459.
14. Apolipoprotein E polymorphism and gallstones / A. Bertomeu [et al.] // Gastroenterology. – 1996. – V. 111. – P.1603-1610.
15. Biliary lipid composition in monozygotic and dizygotic pairs of twins / Y.A. Kesaniemi [et al.] // Gut. – 1999. – V.30. – P. 1750-1756.
16. Biliary sludge: the sluggish gallbladder / P. Pazzi [et al.] // Digestive and Liver Disease. – 2003. – V.35. – Suppl. 3. – P.39-45.
17. Brian, E.C. Peripheral receptor targets for analgesia: novel approaches to pain treatment / edited by E.C. Brian. – John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. – 2009. – P. 553.
18. Coinheritance of Gilbert syndrome increases the risk for developing gallstones in patients with hereditary spherocytosis / Del Giudice E.M. [et al.] // Blood. – 1999. – V. 94. – P. 2259-2262.
19. Crucial step in cholesterol homeostasis: sterols promote binding of SCAP to INSIG-1, a membrane protein that facilitates retention of SREBPs in ER / T. Yang [et al.] // Cell. – 2002. – V. 110. – N.4. – P. 903-908.
20. Do TNFA -308 G/A and IL6 -174 G/C Gene Polymorphisms Modulate Risk of Gallbladder Cancer in the North Indian Population? / M. Vishnoi [et al.] //Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2007. – V.8. – P. 567-572.
21. Grunhage, F. Pathogenesis of gallstones: a genetic perspective est Practice & Research Clinical Gastroenterology / F. Grunhage, F. Lammert. – 2006. – V. 20, N.6. – P. 997-1015.
22. Human cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) deficiency has a hypercholesterolemic phenotype / C.R. Pullinger [et al.] // J. Clin. Invest. – 2002. – V.110. – P. 109-117.
23. Jazrawi, R.P. Measurement of gallbladder motor functions: an overview / R.P. Jazrawi // Dig Liver Dis. – 2003. – V.35. – Suppl 3. – P.51-55.
24. Lammert, F. Mechanisms of disease: the genetic epidemiology of gallbladder stones / F. Lammert, T. Sauerbruch // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – V. 2, N.9. – P. 423-433.



25. MUC5AC, a Gel-Forming Mucin Accumulating in Gallstone Disease, Is Overproduced via an Epidermal Growth Factor Receptor Pathway in the Human Gallbladder / L. Finzi [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2006. – V.169(6). – P. 2031–2041.

26. Pediatric gallstone disease in familial hypobetalipoproteinemia / S. Lancellotti [et al.] // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 43. – P.188-191.

27. Polymorphisms at cholesterol 7alpha-hydroxylase, apolipoproteins B and E and low density lipoprotein receptor genes in patients with gallbladder stone disease / Z.Y. Jiang. [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – V.10. – P. 1508-1512.

28. Schirmer, B.D. Cholelithiasis and cholecystitis / B.D. Schirmer, K.L. Winters, R.F. Edlich // *J Long Term Eff Med Implants.* – 2005. – V.15, N.3. – P.329-338.

29. Shaffer, E.A. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease / E.A. Shaffer // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2006. – V.20, N.6. – P. 981-996.

30. SREBP-1, a membrane-bound transcription factor released by sterol-regulated proteolysis / X. Wang [et al.] // *Cell.* – 1994. – V. 77, N.1. – P. 53-62.

31. Thomson, A.B.R. First Principles of Gastroenterology: The Basis of Disease and an Approach to Management Third edition / A.B.R. Thomson, E.A. Shatter. – AstraZeneca. Canadian Association of Gastroenterology. – 2004. – P. 440-451.

32. Variants in Inflammation Genes and the Risk of Biliary Tract Cancers and Stones: A Population-Based Study in China / A.W. Hsing [et al.] // *Cancer Res.* – 2008. – V. 68, N.15. – P. 6442-6452.

MODERN CONCEPTIONS OF ETHIOLOGY AND PATHOGENESIS OF CHRONIC CALCULOUS CHOLECYSTITIS AND A ROLE OF MOLECULAR GENETIC FACTORS IN ITS FORMATION

**S.S. DYOMIN^{1,2}, I.P. PARFYONOV²
M.I. CHURNOSOV¹, I.N. SOROKINA¹
I.S. POLYAKOVA¹, L.A. TSAPKOVA¹
A.P. TARASOVA²**

¹⁾ *Belgorod National
Research University*

²⁾ *Regional clinical hospital
St. Ioasafa, Belgorod*

e-mail: doc.ss@mail.ru

An ethiopathogenetic moments of chronic calculous cholecystitis are described in the article. Inflammation and lithogenesis processes in chronic calculous cholecystitis depend from genes that control metabolism of lipids and pigments and also modulate intensity and longitude of inflammation processes.

Keywords: chronic calculous cholecystitis, molecular genetic factors, lipid metabolism, lithogenic bile, chronic inflammation.