

## РОЛЬ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ У ЧЕЛОВЕКА

Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А.\*, Тюрюмина Е.Э.  
НЦ РВХ СО РАМН, \*Областная клиническая больница, Иркутск, Россия

### ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИЙ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ НА ПРОЦЕСС ФОРМИРОВАНИЯ ПУЗЫРНОЙ ЖЕЛЧИ И НА ЭНТЕРОГЕПАТИЧЕСКУЮ ЦИРКУЛЯЦИЮ

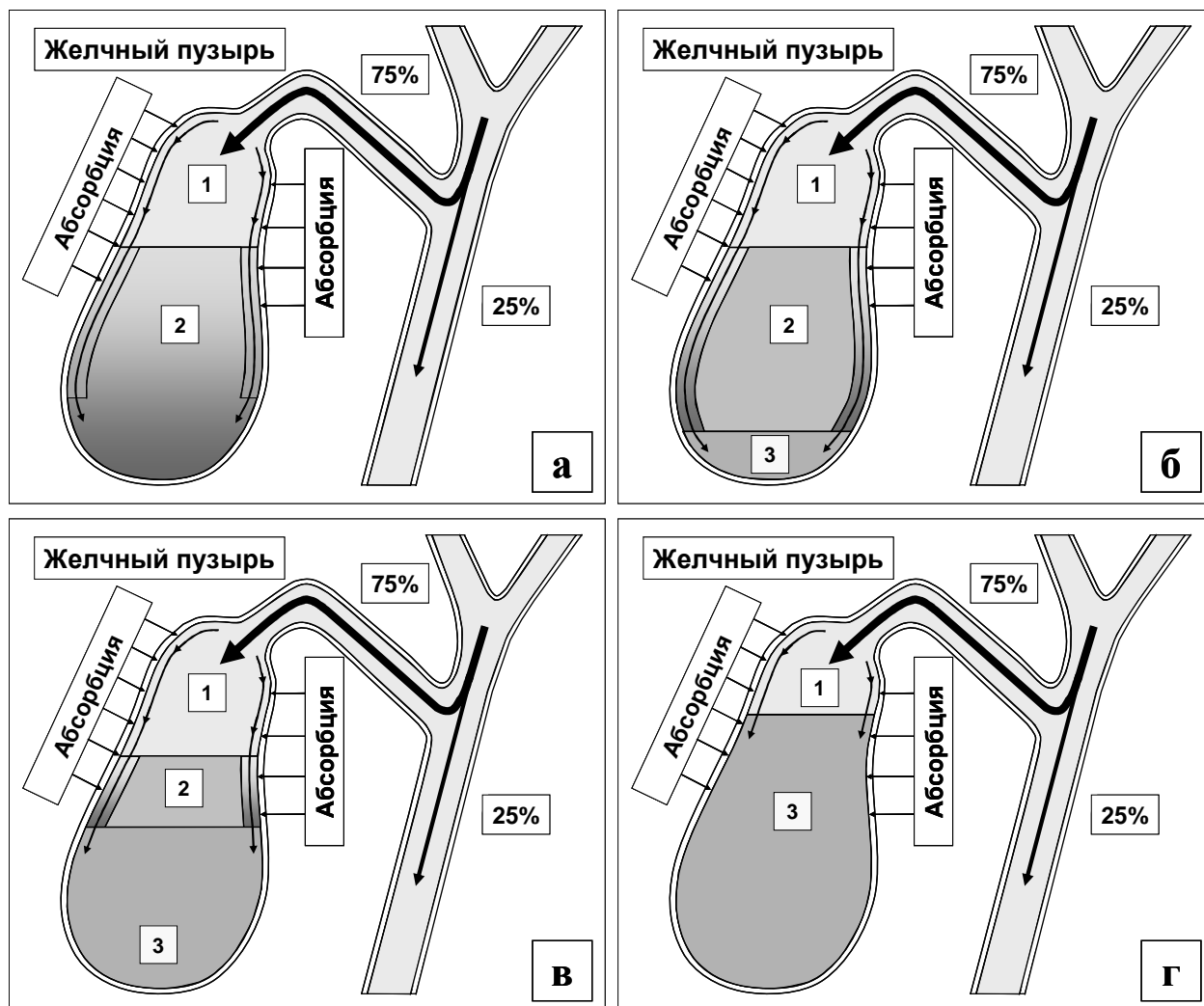
#### Функции желчного пузыря

Преобладающая точка зрения – желчный пузырь не является жизненно необходимым органом (1). Желчный пузырь обладает абсорбционной, концентрационной, секреторной и эвакуаторной функциями (2, 3). Первые две взаимосвязаны. Абсорбционная функция желчного пузыря включает абсорбцию воды,  $\text{Na}^+$ , холестерина, фосфолипидов, гидрофильных протеинов и т.д. (4-14). Учитывая, что абсорбция желчных кислот слизистой желчного пузыря составляет всего 2-6% от общей концентрации в пузырной желчи, концентрационная функция желчного пузыря заключается в аккумуляции желчных кислот печеночной желчи в желчном пузыре (10-12, 15, 16). Секреторная функция желчного пузыря включает секрецию гликопротеинового муцина слизистой желчного пузыря, ионы  $\text{H}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  и, возможно, иммуноглобулины и  $\text{Ca}^{2+}$  (5, 17-23).

#### Концептуальная модель процесса формирования пузырной желчи

Учитывая отсутствие детализации процесса поступления печеночной желчи в желчный пузырь, нами введены два новых термина: "активный" и "пассивный" пассаж печеночной желчи. "Активный" пассаж зависит от объема опорожнения желчного пузыря после еды или в межпищеварительном периоде, "пассивный" пассаж связан со скоростью абсорбции воды в желчном пузыре. Следовательно, скорость поступления печеночной желчи в желчный пузырь включает "активный" и "пассивный" пассаж. Во время "активного" пассажа поступает только 1 объем (из 6-9) печеночной желчи, во время "пассивного" пассажа – 5-8 объемов. По данным нашей математической модели скорость поступления печеночной желчи в желчный пузырь составляет  $281 \pm 58$  мкл/мин, что соответствует 80% от базальной секреции печеночной желчи (350 мкл/мин) (24). Это косвенно подтверждается тем, что в желчном пузыре аккумулируется  $78 \pm 10\%$  желчных кислот от их общего пула (25). Концентрация общих желчных кислот в пузырной желчи зависит от скорости поступления желчных кислот печеночной желчи в желчный пузырь ( $r=+0.87$ ,  $p<0.001$ ) (24). Детализация процесса поступления печеночной желчи в желчный пузырь позволяет сделать предположение, что 83-89% желчных кислот, содержащиеся в пузырной желчи, поступают с "пассивным" пассажем и только 11-17% желчных кислот – с "активным" пассажем печеночной желчи. Соответственно, "пассивный" пассаж печеночной желчи в желчный пузырь играет важную роль в механизме формирования пузырной желчи (рис. 1а).

В норме процесс заполнения желчного пузыря при внутривенном введении рентген-контрастного вещества характеризуется определенными закономерностями (26). В течение первых 15-20 мин желчь состоит из двух слоев: верхнего контрастного и нижнего неконтрастного (рис. 1а). Четкая граница между ними располагается горизонтально. На 30-40-й минуте пристеночно расположенная контрастированная желчь верхнего слоя сгущается, плотность ее возрастает благодаря наличию тяжелых атомов йода и начинает превышать плотность неконтрастированной концентрированной желчи. При этом "тяжелые" слои контрастированной желчи начинают стекать по стенкам, как бы обтекая неконтрастированную концентрированную желчь и скапливаться на дне (рис. 1б). Тень желчного пузыря становится трехслойной: сверху располагается контрастированная, но неконцентрированная желчь, далее идет слой концентрированной, но неконтрастированной желчи, наконец, дистальный отдел пузыря заполнен контрастированной и концентрированной желчью. Граница между ними четкая и сохраняется при перемене положения тела обследуемого. Постепенно количество концентрированной контрастированной желчи на дне пузыря увеличивается, и верхняя граница нижнего слоя повышается (рис. 1в). Однородность тени желчного пузыря наступает спустя 2.5-3.0 ч с момента введения препарата (рис. 1г) (26).



**Рис. 1.** Процесс формирования пузырной желчи у здоровых людей по данным динамической внутривенной холецистографии. (а) через 15-20 минут после внутривенного введения контраста; (б) через 30-40 минут после внутривенного введения контраста; (в) через 1.5-2.0 часа после внутривенного введения контраста; (г) через 2.5-3.0 часа после внутривенного введения контраста. 1 – контрастированная неконцентрированная печеночная желчь; 2 – неконтрастированная концентрированная пузырная желчь; 3 – контрастированная концентрированная пузырная желчь.

Следовательно, на голодный желудок, абсорбция воды слизистой шейки желчного пузыря играет ведущую роль в формировании пузырной желчи. По данным нашей математической модели скорость абсорбции воды слизистой желчного пузыря составляет  $249 \pm 58$  мкл/мин (или  $5.55 \pm 1.24$  мкл/см<sup>2</sup>/мин), что соответствует данным полученным *in vivo* ( $261 \pm 130$  мкл/мин) (4, 24). Общее количество воды абсорбированной слизистой желчного пузыря за 12 часов составляет  $179 \pm 41$  мл (24).

### Механизм формирования пузырной желчи

Целесообразно выделить два момента в процессе формирования пузырной желчи: 1) на голодный желудок; 2) после сокращения желчного пузыря (24). Абсорбционная и концентрационная функции желчного пузыря определяют механизм формирования пузырной желчи.

*In vitro* скорость абсорбции билиарного холестерина слизистой желчного пузыря составляет  $4.8 \pm 0.4$  нмоль/см<sup>2</sup>/мин и зависит от концентрации холестерина в пузырной желчи ( $r = +0.60$ ,  $p < 0.001$ ) (7-9). Принимая во внимание, что смешанные (желчная кислота-лецитин-холестерин) мицеллы не абсорбируются слизистой желчного пузыря, то холестерин может

абсорбироваться в виде мономеров или с фосфолипидными везикулами (7-12, 24, 27, 28). Растворимость мономеров безводного холестерина в воде составляет 0.013 нмоль/мл, в интермицеллярной фазе – 0.260 нмоль/мл, а в фосфолипидных везикулах – 5.5 мкмоль/мл (29-34). Следовательно, соответственно растворимости безводного холестерина, он в большей степени (99.9%) будет абсорбироваться с фосфолипидными везикулами. Фосфолипидные везикулы могут абсорбироваться слизистой желчного пузыря тремя путями (24, 27, 28, 35-37). Следовательно, чем больше абсорбция везикулярного холестерина слизистой желчного пузыря, тем меньше концентрация холестерина в фосфолипидных везикулах в пузырной желчи.

Концентрационная функция желчного пузыря заключается в аккумуляции желчных кислот печеночной желчи в желчном пузыре, зависит от скорости поступления желчных кислот печеночной желчи и скорости абсорбции воды слизистой желчного пузыря, определяет концентрацию общих желчных кислот и формирование смешанных желчных мицелл в пузырной желчи. В печеночной желчи 40-80% билиарного холестерина находится в фосфолипидных везикулах и 20-60% – в смешанных желчных мицеллах (34, 39, 40). Желчный пузырь, концентрируя желчные кислоты, формирует смешанные желчные мицеллы и повышает в них уровень билиарного холестерина до 80-100% (34, 39, 40). Следовательно, чем больше абсорбция воды слизистой желчного пузыря, тем больше пассаж желчных кислот печеночной желчи в желчный пузырь и выше концентрация общих желчных кислот в пузырной желчи.

Таким образом, высокая концентрация общих желчных кислот и низкая концентрация холестерина в фосфолипидных везикулах обуславливают низкий индекс насыщения в пузырной желчи (меньше 1.0), что определяет стабильность мицеллярных носителей билиарного холестерина и препятствует преципитации кристаллов моногидрата холестерина.

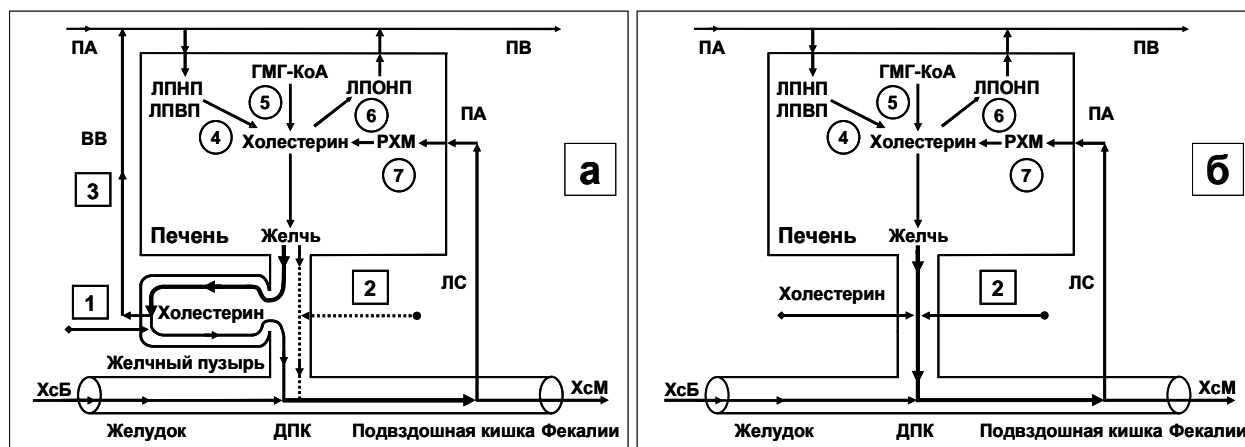
### **Судьба абсорбированного везикулярного билиарного холестерина**

Часть абсорбированного холестерина может быть этерифицирована в эпителиальных клетках слизистой желчного пузыря с помощью АХАТ, где в норме ее активность составляет  $92 \pm 23$  пмоль/мин/мг белка и в 8-9 раз превышает таковую в микросомах печени ( $11 \pm 2$  пмоль/мин/мг белка) (41). Стимулированная экзогенным холестерином активность АХАТ в микросомах слизистой желчного пузыря повышается в 1.5 раза ( $162 \pm 37$  пмоль/мин/мг белка) и в 3 раза превышает аналогичную активность АХАТ в микросомах печени ( $57 \pm 25$  пмоль/мин/мг белка). Имеется положительная корреляция между концентрацией холестерина в пузырной желчи и АХАТ в микросомах слизистой желчного пузыря ( $r = +0.42$ ,  $p < 0.05$ ). В микросомах слизистой желчного пузыря также синтезируется холестерин, и активность ГМГ-КоА-редуктазы в них составляет  $28 \pm 6$  пмоль/мин/мг белка. Но она в 4 раза ниже, чем в микросомах гепатоцитов ( $120 \pm 40$  пмоль/мин/мг белка). Концентрация свободного холестерина в микросомах слизистой желчного пузыря ( $206 \pm 9$  нмоль/мг белка) в 4 раза выше, чем в микросомах гепатоцитов ( $55 \pm 3$  нмоль/мг белка), а этерифицированного ( $34 \pm 5$  нмоль/мг белка) – в 3.5 раза ( $9 \pm 1$  нмоль/мг белка) (41). Принимая во внимание низкую активность ГМГ-КоА-редуктазы и высокую активность АХАТ в микросомах слизистой желчного пузыря, положительную корреляцию между уровнем холестерина в пузырной желчи и в микросомах слизистой желчного пузыря ( $r = +0.75$ ,  $p < 0.01$ ), повышенная концентрация свободного холестерина в микросомах эпителиальных клеток слизистой желчного пузыря может быть обусловлена только избыточной абсорбцией билиарного везикулярного холестерина. Это свидетельствует о том, что скорость поступления билиарного везикулярного холестерина в эпителиальные клетки слизистой желчного пузыря превышает в 4 раза таковую в гепатоциты.

По аналогии с подвздошной кишкой, удаление абсорбированного везикулярного холестерина и фосфолипидов из стенки желчного пузыря может быть реализовано посредством ЛПВП и/или ЛПОНП (36, 37, 42-44). In vitro показано, что ЛПВП могут экстрагировать избыток холестерина из холестерин-насыщенных фосфолипидных везикул и растворять кристаллы холестерина (45, 46). Механизм удаления везикулярного холестерина и фосфолипидов с помощью ЛПВП считают преобладающим и он определяется концентрацией ЛПВП в сыворотке крови и скоростью артериального кровотока в стенке желчного пузыря (47, 48).

В стенке желчного пузыря ЛПВП, взаимодействуя с фосфолипидными везикулами, будут экстрагировать билиарный везикулярный холестерин и фосфолипиды и с током крови поступать в пузырьную вену и через воротную вену – в печень. Это также подтверждается отрицательной корреляционной связью между индексом насыщения холестерина ИНХ в пузырьной желчи и уровнем общего холестерина ОХс ( $r = -0.65$ ,  $p < 0.05$ ) и Хс-ЛПВП ( $r = -0.62$ ,  $p < 0.05$ ) в сыворотке крови у молодых практически здоровых женщин (49). В слизистой желчного пузыря ЛПОНП синтезируются в небольших количествах (50).

Абсорбированный везикулярный холестерин слизистой желчного пузыря, взаимодействуя с липопротеидами крови, может поступать по воротной вене в печень или в периферический кровоток (рис. 2а).



**Рис. 2. Обмен холестерина у здоровых людей (а) и у больных после холецистэктомии (б).** 1 – пузырьно-зависимый выход билиарного холестерина; 2 – пузырьно-независимый выход билиарного холестерина; 3 – пузырьно-печеночная циркуляция абсорбированного билиарного холестерина; 4 – гидролиз эфиров холестерина, поступившие в гепатоциты с ЛПВП и ЛПНП; 5 – биосинтез холестерина; 6 – синтез эфиров холестерина для ЛПОНП; 7 – гидролиз эфиров холестерина, поступившие в гепатоциты с РХМ. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; РХМ – ремнантные хиломикроны; Хс – холестерин; ХсБ – холестерин безводный; ХсМ – моногидрат холестерина; ПА – печеночная артерия; ПВ – печеночная вена; ВВ – воротная вена; ЛС – лимфатические сосуды.

Путь билиарного холестерина [кровь (липопротеиды) → печень (печеночная желчь – фосфолипидные везикулы) → желчный пузырь (абсорбция везикулярного холестерина) → воротная вена (липопротеиды) → печень или кровь] мы обозначили как **пузырно-печеночная циркуляция холестерина** (рис. 2а). Детализация этих процессов позволяет связать выделительную функцию печени, абсорбционную и эвакуаторную функции желчного пузыря с уровнем холестерина в сыворотке крови.

### Выведение билиарного холестерина в просвет двенадцатиперстной кишки

Для понимания процессов выведения билиарного холестерина в просвет двенадцатиперстной кишки нами введены два новых термина: **пузырно-зависимый** и **пузырно-независимый выход билиарного холестерина**. Пузырно-зависимый выход билиарного холестерина зависит от **эвакуаторного объема желчного пузыря** и концентрации билиарного холестерина в пузырьной желчи. Соответственно, **пузырно-независимый выход билиарного холестерина** зависит от объема и концентрации билиарного холестерина в печеночной желчи, поступающего **напрямую в двенадцатиперстную кишку** (рис. 2а).

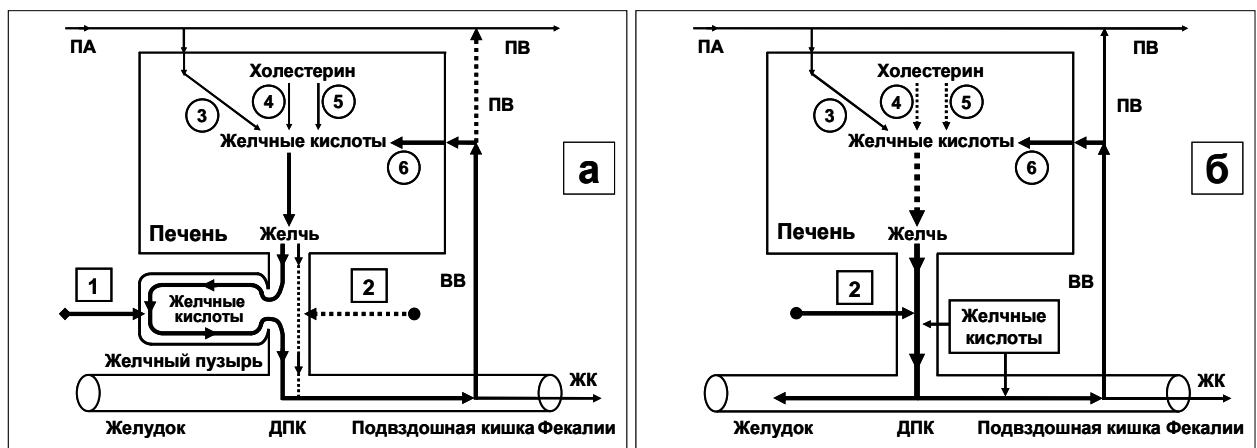
После холецистэктомии наблюдается только **пузырно-независимый выход билиарного холестерина** в двенадцатиперстную кишку (рис. 2б).

### Взаимосвязь между абсорбцией билиарного холестерина в желчном пузыре и подвздошной кишке

В желчном пузыре везикулярный холестерин эффективно абсорбируется, мицеллярный – нет (7-12, 24, 27, 28). Абсорбция мицелл в подвздошной кишке в 100 раз эффективнее, чем везикул (51). Следовательно, чем больше абсорбция везикулярного холестерина в желчном пузыре, тем выше концентрация мицеллярного холестерина в пузырной желчи (индекс насыщения холестерином менее 1.0) и абсорбция холестерина в подвздошной кишке. И наоборот, снижение абсорбции везикулярного холестерина в желчном пузыре повышает его концентрацию в пузырной желчи (индекс насыщения более 1.0) и уменьшает абсорбцию холестерина в подвздошной кишке. Соотношение желчные кислоты/холестерин в пузырной желчи может определять способность кишечных смешанных мицелл к солюбилизации диетарного холестерина. Повышение этого соотношения более 10-12:1 (ИНХ < 1.0) – увеличивает солюбилизацию, уменьшение менее 7-10:1 (ИНХ > 1.0) – снижает.

### Влияние функций желчного пузыря на энтерогепатическую циркуляцию

Часть желчных кислот печеночной желчи поступает в желчный пузырь и аккумулируется в нем, другая часть – в двенадцатиперстную кишку и участвует в энтерогепатической циркуляции. Для понимания этих процессов нами введены два новых термина: **пузырно-зависимая и пузырно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот** (рис. 3.а).



**Рис. 3.** Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот у здоровых людей (а) и у больных после холецистэктомии (б). 1 – пузырно-зависимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот; 2 – пузырно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот; 3 – поступление желчных кислот в печень по печеночной артерии; 4 – синтез холевой кислоты: холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилаза; 5 – синтез хенодезоксихолевой кислоты: холестерин-27-гидроксилаза; 6 – поступление желчных кислот в печень по воротной вене. ПА – печеночная артерия; ПВ – печеночная вена; ВВ – воротная вена; ЖК – желчные кислоты.

Пузырно-зависимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот зависит от эвакуаторного объема желчного пузыря и определяет концентрацию желчных кислот пузырной желчи, участвующую в энтерогепатической циркуляции. Пузырно-независимая энтерогепатическая циркуляция включает часть желчных кислот печеночной желчи, не поступивших в желчный пузырь и попадающие напрямую в просвет двенадцатиперстной кишки. У здоровых людей 75-80% желчных кислот участвует в пузырно-зависимой энтерогепатической циркуляции и только 20-25% – в пузырно-независимой. Следовательно, концентрационная функция желчного пузыря заключается в аккумуляции желчных кислот печеночной желчи и исключении их из энтерогепатической циркуляции. После холецистэктомии доля желчных кислот, участвующих в пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции, возрастает до 100% (рис. 3.б). Детализация этих процессов позволяет связать абсорбционную, концентрационную и эвакуаторную функции желчного пузыря с энтерогепатической циркуляцией желчных кислот. Скорость абсорбции воды слизистой желчного пузыря определяет пассив-

ный вход печеночной желчи из печени в желчный пузырь и пузырьно-независимую энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот.

### ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

На основании гидрофильно-гидрофобного индекса желчные кислоты подразделяют на гидрофильные и гидрофобные (табл. 1) (3, 52, 53).

Таблица 1.  
Гидрофильно-гидрофобный индекс желчных кислот у млекопитающих (52)

| Желчные кислоты                                | Гидрофильно-гидрофобный индекс желчных кислот | Млекопитающие              |
|--|---|----------------------------|
| $\beta$ -Хиохолевая кислота ( $\beta$ -ХХК)    | -0.60   | крысы                      |
| $\alpha$ -Мурихолевая кислота ( $\alpha$ -МХК) | -0.51   | крысы                      |
| $\beta$ -Мурихолевая кислота ( $\beta$ -МХК)   | -0.40   | крысы                      |
| Муридезоксихолевая кислота (МДХК)              | -0.33   | крысы                      |
| Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)              | -0.17   | медведи                    |
| $\alpha$ -Хиохолевая кислота ( $\alpha$ -ХХК)  | -0.03   | свиньи                     |
| Хиодезоксихолевая кислота (ХДХК)               | +0.09   | свиньи                     |
| Холевая кислота (ХК)                           | +0.23   | человек                    |
| Хенодезоксихолевая кислота (ХДХК)              | +0.83   | человек                    |
| Дезоксихолевая кислота (ДХК)                   | +0.98   | человек, обезьяны, кролики |
| Литохолевая кислота (ЛХК)                      | +1.80   | человек                    |

Если гидрофильно-гидрофобный индекс меньше гидрофильно-гидрофобного индекса холево́й кислоты (ХК), то эти желчные кислоты относят к гидрофильным, если больше – то к гидрофобным (3, 52, 53). Первичные желчные кислоты более гидрофильные, чем вторичные, а тауриновые конъюгаты желчных кислот более гидрофильные, чем глициновые (3, 52, 53). Гидрофильные желчные кислоты обладают гепатозащитными свойствами (мурихолевая (МХК) > урсодезоксихолевая (УДХК) > ХК) (54, 55). Гидрофобные желчные кислоты являются гепатотоксичными (литохолевая (ЛХК) > дезоксихолевая (ДХК) > хенодезоксихолевая (ХДХК) > ХК) (3, 52-57). В зависимости от концентрации они вызывают холеста́з (ЛХК > ДХК), некро́з (ЛХК > ДХК) или апопто́з гепатоцитов (ЛХК > ДХК > ХДХК) (52-57). ДХК к тому же обладает канцерогенными свойствами (58). В эксперименте на животных продемонстрировано, что она вызывает рак толстой кишки (59). Гидрофильные желчные кислоты предупреждают развитие холеста́за или некро́за/апопто́за гепатоцитов (УДХК, МХК), а также рак толстой кишки (УДХК) (54-57, 59).

В сыворотке крови до 40% желчных кислот транспортируется ЛПВП, до 15% – с ЛПНП (2). Механизм связывания желчных кислот с липопротеидами зависит от их гидрофильно-гидрофобного индекса (ХДХК > ДХК > УДХК > ХК > 7-эпиохолевая кислота) (2). В печени 60-80% желчных кислот захватываются за один проход портальной крови (60). Ранее в экспериментах на хомяках было показано, что печеночный захват ЛПНП может влиять на скорость секреции желчи, желчных кислот и холестерина (61, 62). Состав и концентрация желчных кислот, участвующих в энтерогепатической циркуляции, может модулировать действие ЛПНП рецепторов и рецептор-зависимый захват ЛПНП в печени. Более гидрофильная УДХК стимулирует рецептор-зависимый захват ЛПНП в печени, а более гидрофобная ХДХК – снижает активность ЛПНП рецепторов (61, 62). Также было показано, что добавление гидрофобной ХДХК к гиперхолестериновой диете уменьшает концентрацию ЛПВП в сыворотке крови, а добавление гидрофильной УДХК вызывает обратную картину (63, 64).

В гепатоцитах желчные кислоты могут ингибировать активность ГМГ-КоА-редуктазы и холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы в зависимости от их концентрации и гидрофильно-гидрофобного индекса (ДХК > ХДХК > ХК > УДХК) (52, 65-67). Гидрофильные желчные кислоты стимулируют секрецию печеночной желчи (УДХК > ХК), гидрофобные – снижают (ЛХК > ДХК > ХДХК) (68-70). УДХК и ХДХК уменьшают секрецию билиарного холестерина в печеночной желчи, ХК и ДХК – повышают (3, 68-70).

В пузырьной желчи гидрофобные желчные кислоты формируют смешанные (желчная кислота-фосфолипид-холестерин) и простые (желчная кислота-холестерин) мицеллы (ДХК > ХДХК > ХК), а гидрофильные желчные кислоты – жидкокристаллические ламеллы (МХК > УДХК) (71-74). Т.е. чем меньше гидрофильно-гидрофобный индекс желчных кислот, тем ниже их способность формировать мицеллы.

В подвздошной кишке ХК и ХДХК повышают абсорбцию холестерина, а УДХК и ДХК – снижают (75-78). В процессе энтерогепатической циркуляции в кишечнике под воздействием анаэробных бактерий происходит  $7\alpha$ -дегидроксилирование первичных желчных кислот (хиохолевой (ХХК), МХК, ХК, ХДХК) и образование вторичных желчных кислот (хиодезоксихолевой (ХидХК), муридезоксихолевой (МДХ), ДХК, ЛХК) (3, 52, 79, 80). Вторичные желчные кислоты более гидрофобны, чем первичные (ХидХК > ХХК, МДХ > МХК, ДХК > ХК, ЛХК > ХДХК) (3, 52, 53). В норме вторичные желчные кислоты плохо всасываются в подвздошной и толстой кишке и выделяются с фекалиями (3, 52, 53).

### ЗАЩИТНАЯ РОЛЬ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

#### Млекопитающие

У млекопитающих (крысы), не имеющих желчного пузыря, синтезируются только гидрофильные гепатозащитные желчные кислоты, вторичные гидрофобные гепатотоксичные желчные кислоты формируются в небольших количествах или плохо абсорбируются в подвздошной и толстой кишках (табл. 2). Учитывая, что длительный застой в желчном пузыре способствует формированию желчных камней, он может отсутствовать у млекопитающих, находящиеся без пищи и воды в течение длительного периода времени (верблюды, олени) (4).

Таблица 2.

Наличие желчного пузыря и тип желчных кислот.

| Млекопитающие | Наличие желчного пузыря | Тип желчных кислот или желчных спиртов     |
|---------------|-------------------------|--|
| Крысы         | нет                     | гидрофильные желчные кислоты               |
| Верблюды      | нет                     | ?  |
| Олени         | нет                     | ?  |
| Слоны         | нет                     | гидрофильные желчные спирты                |
| Носороги      | нет                     | гидрофильные желчные спирты                |
| Киты          | нет                     | гидрофильные желчные спирты                |
| Медведи       | да                      | гидрофильные желчные кислоты               |
| Кролики       | да                      | гидрофобные желчные кислоты                |
| Обезьяны      | да                      | гидрофильные и гидрофобные желчные кислоты |
| Человек       | да                      | гидрофильные и гидрофобные желчные кислоты |

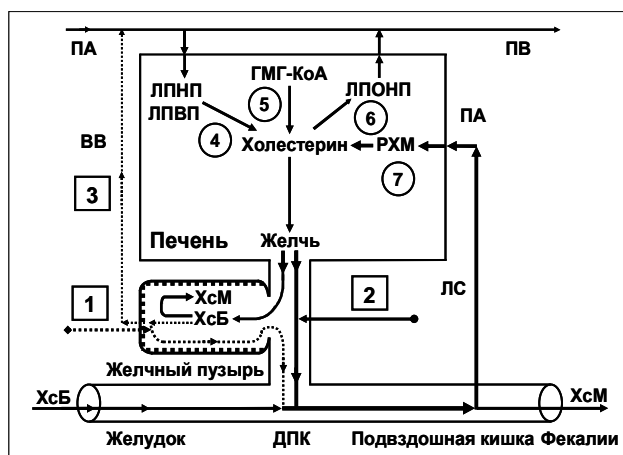
Желчный пузырь должен быть пропорционален размеру печени, поэтому он отсутствует у крупных млекопитающих, в силу анатомических особенностей (слоны, носороги, киты) (4). У них в большом количестве синтезируются желчные спирты, которые плохо солибилизируют холестерин (2). У млекопитающих, имеющих желчный пузырь, синтезируются как гидрофильные, так и гидрофобные желчные кислоты (табл. 2). Вторичные гидрофобные гепатотоксичные желчные кислоты могут формироваться в больших количествах, но они плохо абсорбируются в подвздошной и толстой кишках (человек, обезьяны, кролики) (2-4). Учитывая, что длительный застой в желчном пузыре способствует формированию желчных камней, у млекопитающих, впадающих в спячку на длительный период, синтезируются только гидрофильные желчные кислоты, вторичные, образующиеся при энтерогепатической циркуляции, также являются гидрофильными (медведи) (2-4).

Следовательно, основная роль желчного пузыря у млекопитающих, у которых синтезируются или образуются гидрофобные гепатотоксические желчные кислоты, – это защита печени от их воздействия, путем аккумуляции желчных кислот в желчном пузыре и снижения количества циклов их энтерогепатической циркуляции. Млекопитающие, у которых синтезируются или образуются гидрофобные гепатотоксичные желчные кислоты, должны

иметь желчный пузырь. У млекопитающих, у которых синтезируются гидрофильные гепато-защитные желчные кислоты и образуются в небольших количествах гидрофобные гепатотоксичные желчные кислоты, желчный пузырь может отсутствовать. У млекопитающих, у которых синтезируются в большом количестве желчные спирты, желчный пузырь должен отсутствовать.

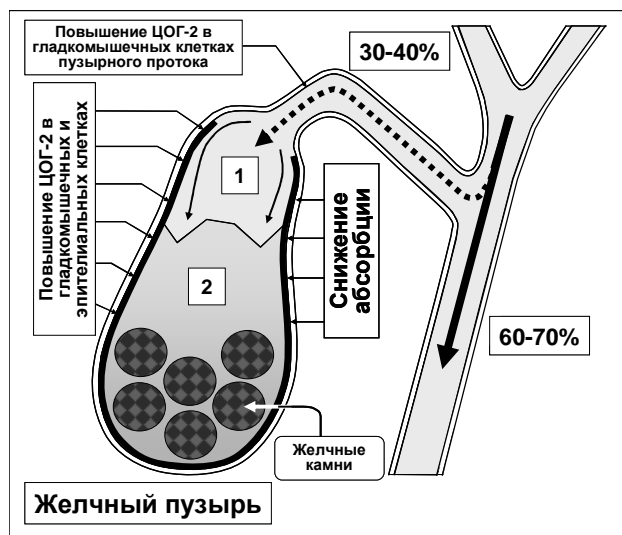
### Человек

У человека снижение абсорбционной (снижение абсорбции воды и фосфолипидных везикул), концентрационной (снижение концентрации общих желчных кислот в пузырьной желчи) и эвакуаторной функций (снижение пузырьно-зависимого выхода билиарного холестерина) и увеличение секреторной функции (гиперсекреция гликопротеинового муцина слизистой) желчного пузыря способствует образованию холестериновых желчных камней (рис. 4) (81).



**Рис. 4.** Обмен холестерина у больных хроническим калькулезным холециститом. 1 – пузырьно-зависимый выход билиарного холестерина; 2 – пузырьно-независимый выход билиарного холестерина; 3 – пузырьно-печеночная циркуляция абсорбированного билиарного холестерина; 4 – гидролиз эфиров холестерина; 5 – биосинтез холестерина; 6 – синтез эфиров холестерина; 7 – гидролиз эфиров холестерина. ХсБ – холестерин безводный; ХсМ – моногидрат холестерина; ПА – печеночная артерия; ПВ – печеночная вена; ВВ – воротная вена; ЛС – лимфатические сосуды.

Уменьшение абсорбции воды в стенке желчного пузыря ограничивает “пассивный” пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и увеличивает – в двенадцатиперстную кишку (рис. 5) (6, 24, 81).

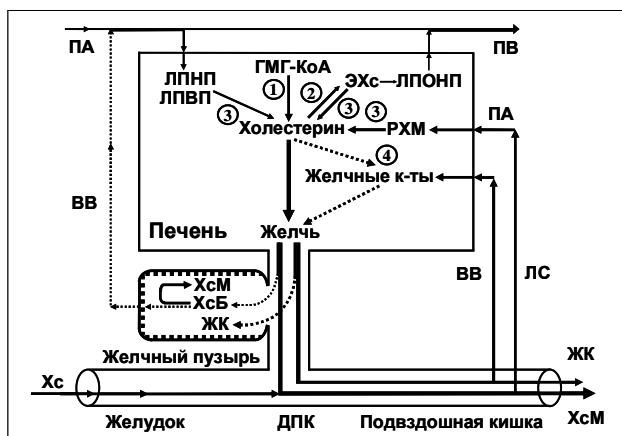


**Рис. 5.** “Активный” и “пассивный” пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и двенадцатиперстную кишку у больных хроническим калькулезным холециститом.

1 – печеночная желчь;  
2 – пузырьная желчь с желчными камнями.

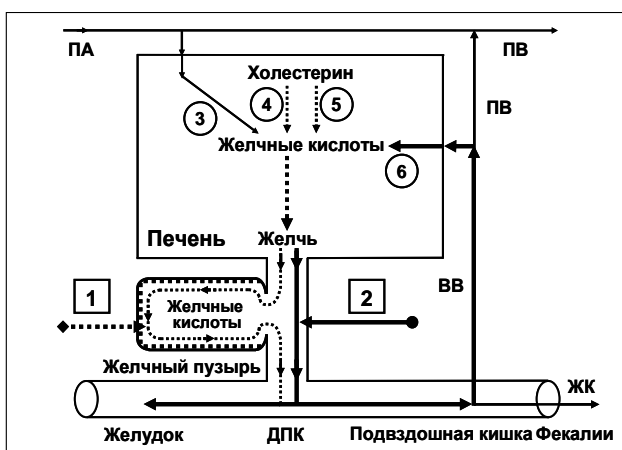
Снижение эвакуаторной функции желчного пузыря уменьшает “активный” пассаж печеночной желчи в желчный пузырь (72, 82). Это сопровождается снижением концентрации общих желчных кислот и увеличением концентрации билиарного холестерина в фосфолипидных везикулах и способствует увеличению времени для преципитации кристаллов моногидрата холестерина и формирования холестериновых желчных камней (рис. 6) (83-86).





**Рис. 6.** Обмен холестерина и желчных кислот у больных хроническим калькулезным холециститом. 1 – биосинтез холестерина; 2 – синтез эфиров холестерина; 3 – гидролиз эфиров холестерина; 4 – биосинтез желчных кислот. РХМ – ремнантные хиломикроны; ЖК – желчные кислоты; ХсБ – холестерин безводный; ХсМ – моногидрат холестерина; ПА – печеночная артерия; ПВ – печеночная вена; ВВ – воротная вена; ЛС – лимфатические сосуды.

Избыточный пассаж печеночной желчи в двенадцатиперстную кишку увеличивает частоту пузырьно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот. У больных ХЖКБ или после холецистэктомии повышена пузырьно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот (рис. 7, рис. 2б).



**Рис. 7.** Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот у больных хроническим калькулезным холециститом. 1 – пузырьно-зависимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот; 2 – пузырьно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот; 3 – поступление желчных кислот в печень по печеночной артерии; 4 – синтез холевой кислоты; 5 – синтез хенодезоксихолевой кислоты; 6 – поступление желчных кислот в печень по воротной вене. ПА – печеночная артерия; ПВ – печеночная вена; ВВ – воротная вена; ЖК – желчные кислоты.

Как следствие у них увеличено образование гидрофобной гепатотоксической ДХК (табл. 3) и накопление ее в гепатоцитах (87), формирование морфологических изменений в печени (неспецифический реактивный гепатит) (88) и возникновение холестаза (26), а также повышается риск рака поджелудочной железы и печени, толстой и тонкой кишки (89-97).

**Таблица 3.**

**Процент гидрофобной дезоксихолевой кислоты в желчи у кроликов, человекообразных обезьян и человека**

| Млекопитающие                              | % дезоксихолевой кислоты |
|--|--------------------------|
| Кролики                                    | до 90%                   |
| Човекообразные обезьяны                    | до 50%                   |
| Человек (здоровый)                         | 10-20%                   |
| Человек (больной желчно-каменной болезнью) | 30-40%                   |
| Человек (после холецистэктомии)            | 30-60%                   |

Увеличение ДХК, участвующей в энтерогепатической циркуляции, и других токсических веществ в печеночной желчи может поддерживать появление хронического панкреатита, дуодено-гастрального рефлюкса (98-101).

Следовательно, основная роль желчного пузыря у человека – защитная. Он, аккумулируя первичные желчные кислоты (ХК и ХДХК) и уменьшая их концентрацию в пузырьно-независимой энтерогепатической циркуляции, снижает образование вторичных гидрофобных гепатотоксичных желчных кислот (ДХК и ЛХК) и, тем самым, защищает печень, слизистую желудка, желчного пузыря и толстой кишки от их воздействия.



Если бы генетика биосинтеза желчных кислот у человека пошла по другому пути (по аналогии с медведями [наличие холестерин-7 $\beta$ -гидроксилазы вместо холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы] или крысами [наличие холестерин-6 $\beta$ -гидроксилазы вместо холестерин-12 $\alpha$ -гидроксилазы]), то, возможно, у человека никогда не было бы желчно-каменной болезни, некоторых заболеваний (цирроза печени, колоректальный рак и др.) и гиперхолестеринемии (2, 52, 108, 109).

Разработанная концептуальная и математическая модель формирования пузырной желчи позволяет лучше понять различные причины нарушения процессов формирования пузырной желчи при различных заболеваниях гепатобилиарной зоны, определить различные направления в лечении и профилактики, прогнозировать возникновение различных нарушений в гепатобилиопакреатодуоденогастральной зоне после холецистэктомии.

### Список литературы:

1. Hofmann A.F. Biliary secretion and excretion. The hepatobiliary component of the enterohepatic circulation of bile acids. In: Johnson L.R., ed. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Raven Press, 1994: 1555-1576.
2. Carey M.C., Duane W.C. Enterohepatic circulation. In: Arias I.M., Boyer J.L., Fausto N., Jakoby W.B., Schachter D.A., Shafritz D.A., eds. *The Liver, Biology and Pathobiology*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Raven Press, 1994: 719-767.
3. Hofmann A.F. Bile secretion and the enterohepatic circulation of bile acids. In: Feldman M., Schar Schmidt B.F., Sleisenger M.H., eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 937-948.
4. Gorshkova S.M., Kurtsin I.T., eds. *Mechanisms of the bile excreting*. Leningrad: Science, 1967:1-288.
5. Heuman D.M., Moore E.W., Vlahcevic Z.R. Pathogenesis and dissolution of gallstones. In: Zakim D., Boyer N.D., eds. *Hepatology, A Textbook of Liver Disease*. 2<sup>nd</sup> ed., vol. 2. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1990: 1480-1516.
6. Jacyna M.R., Ross P.E., Hopwood H., Bouchier I.A.D. Studies on the mechanism of non-visualization of diseased human gallbladders during oral cholecystography. *Postgrad Med J* 1988; 64(758): 931-935.
7. Jacyna M.R., Ross P.E., Bakar M.A., Hopwood D., Bouchier I.A. Characteristics of cholesterol absorption by human gall bladder: relevance to cholesterosis. *J Clin Pathol* 1987; 40(5): 524-529.
8. Jacyna M.R. Interactions between gallbladder bile and mucosa: relevance to gallstone formation. *Gut* 1990; 31: 586-570.
9. Ross P.E., Butt A.N., Gallacher C. Cholesterol absorption by the gallbladder. *J Clin Pathol* 1990; 43(7): 572-575.
10. Corradini G.S., Ripani C., Guardia D.P., Giovannelli L., Elisei W., Cantafora A., Pisanelli M.C., Tebala G.D., Nuzzo G., Corsi A., Attili A.F., Capocaccia L., Ziparo V. The human gallbladder increases cholesterol solubility in bile by differential lipid absorption: a study using a new in vitro model of isolated intra-arterially perfused gallbladder. *Hepatology* 1998; 28(2): 314-322.
11. Corradini G.S., Yamashita G., Nuutinen H., Chernosky A., Williams C., Hays L., Shiffman M.L., Walsh R.M., Svanvik J., Guardia D.P., Capocaccia L., Holzbach R.T. Human gallbladder mucosal function: effects on intraluminal fluid and lipid composition in health and disease. *Dig Dis Sci* 1998; 43(2): 335-343.
12. Corradini S.G., Elisei W., Giovannelli L., Ripani C., Guardia D.P., Corsi A., Cantafora A., Capocaccia L., Ziparo V., Stipa V., Chirletti P., Caronna R., Lomanto D., Attili A.F. Impaired human gallbladder lipid absorption in cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol solubility in bile. *Gastroenterology* 2000; 118(5): 912-920.
13. Neiderhiser D.H., Morningstar W.A., Roth H.P. Absorption of lecithin and lysolecithin by the gallbladder. *J Lab Clin Med* 1973; 82: 891-897.
14. Toth J.L., Harvey P.R.C., Upadyha G.A., Strasberg S.M. Albumin absorption and protein secretion by the gallbladder in man and the pig. *Hepatology* 1990; 12: 729-737.
15. Ostrow J.D. Absorption by the gallbladder of bile salts, sulfobromophthalein and iodipamide. *J Lab Clin Med* 1969; 74: 482-492.
16. Sahlin S., Thyberg P., Ahlberg J., Angelin B., Einarsson K. Distribution of cholesterol between vesicles and micelles in human gallbladder of treatment with chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 13(1): 104-110.
17. Pemsingh R.S., MacPherson B.R., Scott G.W. Mucus hypersecretion in the gallbladder epithelium of Ground Squirrels fed a lithogenic diet for the induction of cholesterol gallstones. *Hepatology* 1987; 7(6): 1267-1271.
18. Sahlin S., Ahlberg J., Einarsson K., Henriksson R., Daniellsson A. Quantitative ultrastructural studies of gallbladder epithelium in gallstone free subjects and patients with gallstones. *Gut* 1990; 31(1): 100-105.

19. Kuver R., Ramesh N., Lau S., Savard C., Lee S.P., Osborne W.R. Constitutive mucin secretion linked to CFTR expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 203(3): 1457-1462.
20. Nilsson B., Friman S., Thune A., Jivegord L., Svanvik J. Inflammation reduces mucosal secretion of hydrogen ions and impairs concentrating function and luminal acidification in feline gallbladder. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30(10): 1021-1026.
21. Moser AJ; Abedin MZ; Morgenstern KE; Abedin ZR; Roslyn JJ. Endogenous prostaglandins modulate chloride secretion by prairie dog gallbladder. *J Lab Clin Med* 2000; 135(1): 82-88.
22. Johnston S., Nakeeb A., Barnes S.A., Lillemoe K.D., Pitt H.A., Lipsett P.A. Immunoglobulins in gallstone pathogenesis: a systemic or a local phenomenon? *Gastroenterology* 1995; 108(4): A1092.
23. Moser AJ; Giurgiu DI; Morgenstern KE; Abedin ZR; Roslyn JJ; Abedin MZ. Octreotide stimulates  $Ca^{++}$  secretion by the gallbladder: a risk factor for gallstones. *Surgery* 1999; 125(5): 509-513.
24. **Turumin J.L.**, Shanturov V.A. The disturbance of the gallbladder bile formation in-patients with cholesterol gallstone disease. XIV International Bile Acid Meeting "Bile Acids in Hepatobiliary Diseases – Basic Research and Clinical Application" (Falk Symposium No. 93). Freiburg, Germany, 1996: Abstr. 105.
25. Nilsell K. Bile acid pool size and gallbladder storage capacity in gallstone disease. *Scand J Gastroenterology* 1990; 25(4): 389-394.
26. Zubovski G.A., ed. Radio and ultrasonic diagnosis of biliary tract diseases. Moscow: Medicine, 1987: 1-240.
27. Koga A. Fine structure of the human gallbladder with cholesterolosis with special reference to the mechanism of lipid accumulation. *Brit J Exp Pathol* 1985; 66: 605-611.
28. Secknus R., Darby G.H., Chernosky A., Juvonen T., Moore E.W., Holzbach A.R.T. Apolipoprotein A-I in bile inhibits cholesterol crystallization and modifies transcellular lipid transfer through cultured human gallbladder epithelial cells. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14(5): 446-456.
29. Loomis C.R., Shipley G.G., Small D.M. The phase behavior of hydrated cholesterol. *J Lipid Res* 1979; 20: 525-535.
30. Chijiwa K., Kiyosawa R., Nakayama F. Cholesterol monomer activity correlates with nucleation time in model bile. *Clin Chim Acta* 1988; 178: 181-192.
31. Chijiwa K., Nagai M. Interaction of bile salt monomer and cholesterol in the aqueous phase. *Biochim Biophys Acta* 1989; 1001: 111-114.
32. Chijiwa K., Nagai M. Bile salt micelle can sustain more cholesterol in the intermicellar aqueous phase than the maximal aqueous solubility. *Arch Biochem Biophys* 1989; 270(2): 472-477.
33. Chijiwa K., Hirota I., Noshiro H. High vesicular cholesterol and protein in bile are associated with formation of cholesterol but not pigment gallstones. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 161-166.
34. Lee S.P., Park H.Z., Madani H., Kaler E.W. Partial characterization of a nonmicellar system of cholesterol solubilization in bile. *Amer J Physiol* 1987; 252: G374-G384.
35. Sewell R.B., Mao S.J.T., Kawamoto T., LaRusso N.F. Apolipoproteins of high, low, and very low density lipoproteins in human bile. *J Lipid Res* 1983; 24: 391-401.
36. Klimov A.N., Nikulcheva N.G., eds. Lipoproteins, dislipoproteinemias, and atherosclerosis. Moscow: Medicine, 1984: 1-168.
37. Cooper A.D. Plasma lipoprotein metabolism. In: Fromm H., Leuschner U., eds. *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research*. Dordrecht: Kluwer, 1996: 97-126.
38. Miettinen T.A., Kesaniemi Y.A. Cholesterol absorption: regulation of cholesterol synthesis and elimination and within-population variations of serum cholesterol levels. *Amer J Clin Nutr* 1989; 49: 629-635.
39. Del Pozo R., He C., Meyer G., Muller I., Frimberger E., Jungst D. Correlation of cholesterol in vesicles to total protein and the relevance of protein-lipid interaction in gallbladder bile of patients with gallstones. *Gastroenterology* 1997; 112(4): A502.
40. Eckhardt E.R., van de Heijning B.J., van Erpecum K.J., Renooij W., Van Berge Henegouwen G.P. Quantitation of cholesterol-carrying particles in human gallbladder bile. *J Lipid Res* 1998; 39(3): 594-603.
41. Sahlin S; Ahlberg J; Reihnr E; StAhlberg D; Einarsson K. Cholesterol metabolism in human gallbladder mucosa: relationship to cholesterol gallstone disease and effects of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid treatment. *Hepatology* 1992; 16(2): 320-326.
42. Cooper A.D. Metabolic basis of cholesterol gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Amer* 1991; 20: 21-46.
43. Glickman R.M., Sabesin S.M. Lipoprotein metabolism. In: Arias I.M., Boyer J.L., Fausto N., Jakoby W.B., Schachter D.A., Shafritz D.A., eds. *The Liver, Biology and Pathobiology*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Raven Press, 1994: 391-414.
44. Kesaniemi Y.A., Miettinen T.A. Metabolic epidemiology of plasma cholesterol. *Ann Clin Res*. 1988; 20: 26-31.
45. Jonas A., Hesterberg L.K., Dregler S.M. Incorporation of excess cholesterol by high-density serum lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1978; 528: 47-57.
46. Adams C.W.M., Abdula Y.H. The action of human HDL on cholesterol crystals. *Atherosclerosis* 1978;

- 31: 464-471.
47. **Turumin J.L.**, Shanturov V.A., Chikotejev S.P., Tarabrin A.L. The low level of Ch-HDL as a risk factor for cholesterol gallstone disease. XIV International Bile Acid Meeting "Bile Acids in Hepatobiliary Diseases – Basic Research and Clinical Application" (Falk Symposium No. 93). Freiburg, Germany, 1996: A106.
  48. Guardia D.P., Grossi A., Elisei W., Eramo A., de Santis A.D., Attili AF., Genco A., Basso N., Corradini G.S. Plasma lipoproteins affect rate of cholesterol absorbed from bile by gallbladder: preliminary data. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31(7): 587-592.
  49. Cavallini A., Messa C., Mangini V., Argese V., Misciagna G., Giorgio I. Serum and bile lipids in young women with radiolucent gallstones. *Am J Gastroenterology* 1987; 82: 1279-1282.
  50. Tilvis R.S., Aro J., Strandberg T.E., Lempinen M., Miettinen T.A. In vitro synthesis of triglycerides and cholesterol in human gallbladder mucosa. *Scand J Gastroenterology* 1982; 17:335-340.
  51. Carey M.C., Hernell O. Digestion and absorption of fat. *Semin Gastrointestinal Dis* 1992; 3: 189-208.
  52. Heuman D.M., Hylemon P.B., Vlahcevic Z.R. Regulation of bile acid synthesis. III. Correlation between biliary bile acid hydrophobicity index and the activities of enzymes regulating cholesterol and bile acid synthesis in the rat. *J Lipid Res* 1989; 30: 1161-1171.
  53. Hofmann A.F. Bile Acids. In: Arias I.M., Boyer J.L., Fausto N., Jakoby W.B., Schachter D.A., Shafritz D.A., eds. *The Liver, Biology and Pathobiology*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Raven Press, 1994: 677-718.
  54. Roda A., Piazza F., Baraldini M., Speconi E., Guerra M.C., Cerre C., Forti G.C. Taurohyodeoxycholic acid protects against taurochenodeoxycholic acid-induced cholestasis in the rat. *Hepatology* 1998; 27: 520-525.
  55. Scholmerich J., Baumgartner U., Miyai K., Gerok W. Tauroursodeoxycholate prevents tauroolithocholate-induced cholestasis and toxicity in rat liver. *J Hepatol* 1990; 10(3): 280-283.
  56. Lim A.G., Ahmed H.A., Jazrawi R.P., Levy J.H., Northfield T.C. Effects of bile acids on human hepatic mitochondria. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6(12): 1157-1163.
  57. Paumgartner G., Beuers U. Bile acids and the liver. In: Surrenti C., Casini A., Milani S., Pinzani M., eds. *Fat-storing Cells and Liver Fibrosis*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994: 330-339.
  58. Ochsenkuhn T., Bayerderffer E., Meining A., Schinkel M., Thiede C., Nussler V., Sackmann M., Hatz R., Neubauer A., Paumgartner G. Colonic mucosal proliferation is related to serum deoxycholic acid levels. *Cancer* 1999; 85(8): 1664-1669.
  59. Shekels L.L., Beste J.E., Ho S.B. Tauroursodeoxycholic acid protects in vitro models of human colonic cancer cells from cytotoxic effects of hydrophobic bile acids. *Lab Clin Med* 1996; 127: 57-66.
  60. Ewerth S., Angelin B., Einarsson K., Nilzell K., Bjorkhem I. Serum concentrations of ursodeoxycholic acid in portal venous and systemic venous blood of fasting humans as determined by isotope dilution-mass spectrometry. *Gastroenterology* 1985; 88:126-133.
  61. Malavolti M., Ceryak S., Fromm H. Modulation of bile secretion by hepatic low-density lipoprotein uptake and by chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid treatment in the hamster. *Gastroenterology* 1987; 93: 1104-1115.
  62. Malavolti M., Fromm H., Ceryak S., Roberts I.M. Modulation of low-density lipoprotein receptor activity by bile acids: differential effects of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids in hamster. *J Lipid Res* 1987; 28: 1281-1295.
  63. Ceryak S., Bouscarel B., Malavolti M., Robins S.J., Fromm H. Effect of ursodeoxycholic bile acid on hepatic LDL metabolism in dietary hypercholesterolemic hamsters. *Gastroenterology* 1996; 110: A1165.
  64. Fromm H., Bouscarel B., Ceryak S., Malavolti M. Direct effects of bile acids on low-density lipoprotein metabolism. In: Fromm H., Leuschner U., eds. *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research*. Dordrecht: Kluwer, 1996: 141-144.
  65. Maton P.N., Ellis H.J., Higgins J.P., Dowling R.H. Hepatic HMG-CoA reductase in human cholelithiasis: effect of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids. *Europ J Clin Invest* 1980; 10: 325-332.
  66. Vlahcevic Z.R., Heuman D.H., Hylemon P.B. Regulation of bile acid synthesis. *Hepatology* 1991; 13: 590-600.
  67. Vlahcevic Z.R. Regulation of cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase by different effectors. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28: 337-339.
  68. Lindbland L., Lundholm K., Schersten T. Influence of cholic and chenodeoxycholic acid on biliary cholesterol secretion in man. *Europ J Clin Invest* 1977; 7: 383-388.
  69. Sama C., LaRusso N.F., Loper del Pino V., Thistle J.L. Effects of acute bile acid administration on biliary lipid secretion in healthy volunteers. *Gastroenterology* 1982; 82: 515-525.
  70. Carulli N., Loria P., Bertolotti M. Effects of acute change of bile acid pool composition on biliary lipid secretion. *J Clin Invest* 1984; 74: 614-624.
  71. Carey M.C. Pathogenesis of gallstones. *Amer J Surg* 1993; 165: 410-419.
  72. Carey M.C. Formation and growth of cholesterol gallstones: the new synthesis. In: Fromm H., Leuschner U., eds. *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research*. Dordrecht: Kluwer, 1996: 147-175.

73. Lichtenberg D., Ragimova S., Bor A., Almog S., Vinkler C., Peled Y., Halpern Z. Stability of mixed micellar systems made by solubilizing phosphatidylcholine-cholesterol vesicles by bile salts. *Hepatology* 1990; 12: 149S-154S.
74. Van de Heijning B.J.M., Stolk M.F.J., van Erpecum K.J., Renooij W., van Berge Henegouwen G.P. The effects of bile salt hydrophobicity on model bile vesicles morphology. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1212: 203-210.
75. Einarsson K., Grundy S.M. Effects of feeding cholic and chenodeoxycholic acid on cholesterol absorption and hepatic secretion of biliary lipids in man. *J Lipid Res* 1980; 21: 23-34.
76. Ponz de Leon M., Carulli N. The influence of bile acid pool composition on the regulation of cholesterol absorption. In: Paumgartner G., Stiehl A., Gerok W., eds. *Bile Acids and Lipids*. London: MTP Press, 1981: 133-140.
77. Sama C., LaRusso N.F. Effect of deoxycholic, chenodeoxycholic, and cholic acids on intestinal absorption in humans. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 44-50.
78. Lanzini A., Northfield T.C. Effect of ursodeoxycholic acid on biliary lipid coupling and on cholesterol absorption during fasting and eating in subjects with cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 1988; 95(2): 408-416.
79. Christl S.U., Bartram H.P., Paul A., Kelber E., Scheppach W., Kasper H. Bile acid metabolism by colonic bacteria in continuous culture: effects of strach and pH. *Ann. Nutrition metabolism* 1997; 41: 45-51.
80. Farkkila M.A., Turunen V.M., Miettinen T.A. The role of intestinal bacteria in regulation of cholesterol metabolism. *Gastroenterology* 1994; 106(4): A891.
81. **Turumin J.L.**, Shanturov V.A. Pathogenesis and treatment of cholesterol gallstone disease. XIV International Bile Acid Meeting "Bile Acids in Hepatobiliary Diseases – Basic Research and Clinical Application" (Falk Symposium No. 93). Freiburg, Germany, 1996: Abstr 104.
82. Jazrawi P.P., Pazzi P., Petroni M.L., Northfield T.C. Postprandial refilling and turnover of bile: a novel approach to assessing gallbladder stasis in cholelithiasis. *Gastroenterology* 1995; 109: 582-591.
83. Carey M.C., Cahalane M.J. Whither biliary sludge? *Gastroenterology* 1988; 95: 508-523.
84. Carey M.C., LaMont J.T. Cholesterol gallstone formation. 1. Physical-chemistry of bile and biliary lipid secretion. *Prog Liver Dis* 1992; 10: 139-163.
85. Carey M.C. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: some radical new concepts. In: Gerok W., Loginov A.S., Pokrowskij V.I., eds. *New Trends in Hepatology* 1996. Dordrecht: Kluwer, 1996: 64-83.
86. LaMont J.T., Carey M.C. Cholesterol gallstone formation. 2. Pathogenesis and pathomechanics. *Progr Liver Dis* 1992; 10: 165-191.
87. Honda A., Yoshida T., Tanaka N., Matsuzaki Y., He B., Shoda J., Osuga T. Increased bile acid concentration in liver tissue with cholesterol gallstone disease. *J Gastroenterol* 1995; 30(1): 61-66.
88. Geraghty J.M., Goldin R.D. Liver changes associated with cholecystitis. *J Clin Pathol* 1994; 47(5): 457-60.
89. Bayerderffer E., Mannes G.A., Richter W.O., Ochsenkuhn T., Wiebecke B., Kepcke W., Paumgartner G. Increased serum deoxycholic acid levels in men with colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1993; 104(1): 145-151.
90. Bayerderffer E., Mannes G.A., Richter W.O., Ochsenkuhn T., Seeholzer G., Kepcke W., Wiebecke B., Paumgartner G. Decreased high-density lipoprotein cholesterol and increased low-density cholesterol levels in patients with colorectal adenomas. *Ann Intern Med* 1993; 118(7): 481-487.
91. Bayerderffer E., Mannes G.A., Ochsenkuhn T., Dirschedl P., Paumgartner G. Variation of serum bile acids in patients with colorectal adenomas during a one-year follow-up. *Digestion* 1994; 55(2): 121-129.
92. Bayerderffer E., Mannes G.A., Ochsenkuhn T., Dirschedl P., Wiebecke B., Paumgartner G. Unconjugated secondary bile acids in the serum of patients with colorectal adenomas. *Gut* 1995; 36(2): 268-273.
93. Ekbohm A., Yuen J., Adami H.-O., McLaughlin J.K., Chow W.-H., Persson I., Fraumeni J.F. Cholecystectomy and colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993; 105: 142-147.
94. Goldbohm R.A., van den Brandt P.A., van t Veer P., Dorant E., Sturmans F., Hermus R.J. Cholecystectomy and colorectal cancer: evidence from a cohort study on diet and cancer. *Int J Cancer* 1993; 53(5): 735-739.
95. Johansen C., Chow W.-H., Jorgensen T., Mellemkjaer L., Engholm G., Olsen J.H. Risk of colorectal cancer and other cancers in patients with gallstones. *Gut* 1996; 39: 439-443.
96. Chow W.H., Johansen C., Gridley G., Mellemkjair L., Olsen J.H., Fraumeni J.F. Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas. *Br J Cancer* 1999; 79(3-4) 640-644.
97. Strom B.L., Soloway R.D., Rios-Dalenz J., Rodriguez-Martinez H.A., West S.L., Kinman J.L., Crowther R.S., Taylor D., Polansky M., Berlin J.A. Biochemical epidemiology of gallbladder cancer. *Hepatology* 1996, 23: 1402-1411.
98. Barthet M., Affriat C., Bernard J.P., Berthezene P., Dagorn J.C., Sahel J. Is biliary lithiasis associated with pancreatographic changes? *Gut* 1995, 36(5): 761-765.

99. Portincasa P., Di Ciaula A., Palmieri V., Velardi A., VanBerge Henegouwen G.P., Palasciano G. Impaired gallbladder and gastric motility and pathological gastro-oesophageal reflux in gallstone patients. *Eur J Clin Invest* 1997; 27(8): 653-661.
100. Stein H.J., Kauer W.K.H., Feussner H., Siewert J.R. Bile acids as components of the duodenogastric refluxate: detection, relationship to bilirubin, mechanism of injury, and clinical relevance. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(25): 66-73.
101. Fukumoto Y., Murakami F., Andoh M., Mizumachi S., Okita K. Effects of the elevation of serum bile acids on gastric mucosal damage. *Hepato Res* 1999; 14(3): 195-203.
102. Setchell K.D.R. Synthesis of sex hormones. In: Reyes H.B., Leuschner U., Arias I.M., eds. *Pregnancy, Sex Hormones and the Liver*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996: 3-15.
103. Simon F.R. The role of sex hormones and hepatic plasma membranes in the pathogenesis of cholestasis. In: Reyes H.B., Leuschner U., Arias I.M., eds. *Pregnancy, Sex Hormones and the Liver*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996: 51-59.
104. Tiribelli C., Bellentani S. Sex-hormone-induced cholestasis. In: Reyes H.B., Leuschner U., Arias I.M., eds. *Pregnancy, Sex Hormones and the Liver*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996: 60-66.
105. Meng L.J., Reyes H., Palma J., Hernandez I., Ribalta J., Sjoval J. Progesterone metabolism in normal human pregnancy and in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: Reyes HB, Leuschner U, Arias IM, eds. *Pregnancy, Sex Hormones and the Liver*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996: 91-100.
106. Jung B., Vogt T., Mathieudaude F., Welsh J., McCelland M., Trenkle T., Weitzel C., Kullmann F. Estrogen-responsive RING finger mRNA induction in gastrointestinal carcinoma cells following bile acid treatment. *Carcinogenesis* 1998; 19(11): 1901-1906.
107. Glasinovic J.C., Valdivieso V., Covarrubias C., Marinovic I., Miquel J.F., Nervi F. Pregnancy and gallstones. In: Reyes HB, Leuschner U, Arias IM, eds. *Pregnancy, Sex Hormones and the Liver*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996: 267-281.
108. Cooper A.D. Role of the enterohepatic circulation of bile salts in lipoprotein metabolism. *Gastroenterol Clin North Amer* 1999; 28(1): 211-229.
109. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, Brentnall TA: Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 89-95.