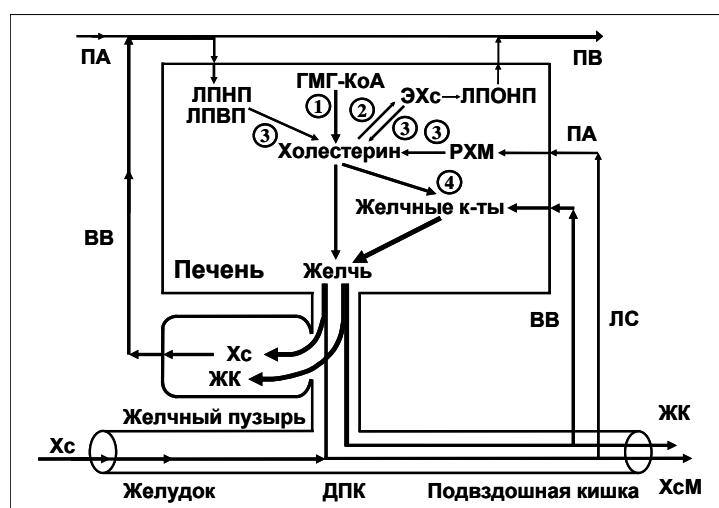


## Формирование пузырной желчи

### Механизм формирования пузырной желчи

Целесообразно выделить два момента в процессе формирования пузырной желчи: 1) на голодный желудок; 2) после сокращения желчного пузыря (1). 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 ( $r = +0.60$ ,  $p < 0.001$ ) (2-4). 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 (1-9). 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 (10-15). 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 (1, 8, 9, 16-19). Следовательно, чем больше абсорбция везикулярного холестерина слизистой желчного пузыря, тем меньше концентрация холестерина в фосфолипидных везикулах в пузырной желчи.



**Рис. 4а.** Обмен холестерина и желчных кислот у здоровых людей. 1 – биосинтез холестерина; 2 – синтез эфиров холестерина; 3 – гидролиз эфиров холестерина; 4 – биосинтез желчных кислот. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; РХМ – ремнантные хиломикроны; ЖК – желчные кислоты; ЭХс – эфиры холестерина; Хс – холестерин; ХсМ – моногидрат холестерина; ПА – печеночная артерия; ПВ – печеночная вена; ВВ – воротная вена; ЛС – лимфатические сосуды.

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 (рис. 4а).

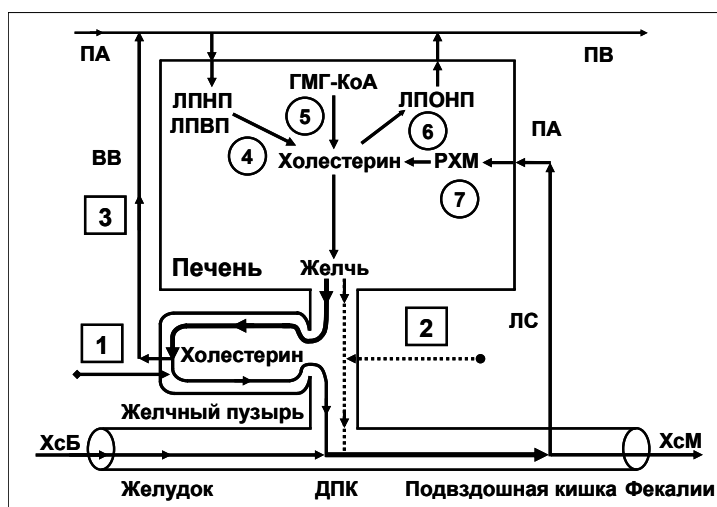
В печеночной желчи 40-80% билиарного холестерина находится в фосфолипидных везикулах и 20-60% – в смешанных желчных мицеллах (15, 20, 21). Желчный пузырь, концентрируя желчные кислоты, формирует смешанные желчные мицеллы и повышает в них уровень билиарного холестерина до 80-100% (15, 20, 21). Следовательно, 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) (22). 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) (22). 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 (17, 18, 23-25). In vitro показано, что ЛПВП могут экстрагировать избыток холестерина из холестерин-насыщенных фосфолипидных везикул и растворять кристаллы холестерина (26, 27). 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 (28, 29). В стенке желчного пузыря ЛПВП, взаимодействуя с фосфолипидными везикулами, будут экстрагировать билиарный везикулярный холестерин и фосфолипиды и с током крови поступать в пузырную вену и через воротную вену – в печень (рис. 4б).



**Рис. 4б.** Обмен холестерина у здоровых людей. **1** – пузырно-зависимый выход билиарного холестерина; **2** – пузырно-независимый выход билиарного холестерина; **3** – пузырно-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. ЭХс – эфиры холестерина; Хс – холестерин; ХсБ – холестерин безводный; ХсМ – моногидрат холестерина; ПА – печеночная артерия; ПВ – печеночная вена; ВВ – воротная вена; ЛС – лимфатические сосуды.

Это также подтверждается отрицательной корреляционной связью между индексом насыщения холестерина ИНХ в пузырной 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 (30). В слизистой желчного пузыря ЛПОНП синтезируются в небольших количествах (31).

Абсорбированный везикулярный холестерин слизистой желчного пузыря, взаимодействуя с липопротеидами крови, может поступать по воротной вене в печень или в периферический кровоток (рис. 4б). Путь билиарного холестерина [кровь (липопротеиды) → печень (печеночная желчь – фосфолипидные везикулы) → желчный пузырь (абсорбция везикулярного холестерина) → воротная вена (липопротеиды) → печень или кровь] обозначили как **пузырно-печеночная циркуляция холестерина (рис. 4б)**.

Детализация этих процессов позволяет связать выделительную функцию печени, абсорбционную и эвакуаторную функции желчного пузыря с уровнем холестерина в сыворотке крови.

### Список литературы

1. **Turumin JL, Shanturov VA.** The disturbance of the **gallbladder bile formation** in-patients with **cholesterol gallstone disease**. XIV International Bile Acid Meeting (Falk Symposium 93), 1996: A105.
2. **Jacyna MR, Ross PE, Bakar MA, Hopwood D, Bouchier IAD.** Characteristics of **cholesterol absorption by human gallbladder: relevance to cholesterosis**. *J Clin Pathol* 1987; **40**: 524-529.
3. **Jacyna MR.** Interactions between **gallbladder bile and mucosa: relevance to gallstone formation**. *Gut* 1990; **31**: 586-570.
4. **Ross PE, Butt AN, Gallacher C.** **Cholesterol absorption by the gallbladder**. *J Clin Pathol* 1990; **43**: 572-575.
5. **Ginanni Corradini S, Ripani C, Della Guardia P, Giovannelli L, Elisei W, Cantafora A, Pisanelli MC, Tebala GD, Nuzzo G, Corsi A, Attili AF, 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**: 314-322.
6. **Ginanni Corradini S, Yamashita G, Nuutinen H, Chernosky A, Williams C, Hays L, Shiffman ML, Walsh RM, Svanvik J, Della Guardia P, Capocaccia L, Holzbach RT.** **Human gallbladder mucosal function: effects on intraluminal fluid and lipid composition in health and disease**. *Dig Dis Sci* 1998; **43**: 335-343.
7. **Ginanni Corradini S, Elisei W, Giovannelli L, Ripani C, Della Guardia P, Corsi A, Cantafora A, Capocaccia L, Ziparo V, Stipa V, Chirletti P, Caronna R, Lomanto D, Attili AF.** **Impaired human gallbladder lipid absorption in cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol solubility in bile**. *Gastroenterology* 2000; **118**: 912-920.
8. **Koga A.** Fine structure of the **human gallbladder with cholesterosis** with special reference to the mechanism of lipid accumulation. *Brit J Exp Pathol* 1985; **66**: 605-611.
9. **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 gallbladder epithelial cells**. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; **14**: 446-456.
10. **Loomis CR, Shipley GG, Small DM.** The phase behavior of hydrated **cholesterol**. *J Lipid Res* 1979; **20**: 525-535.
11. **Chijiwa K, Kiyosawa R, Nakayama F.** **Cholesterol monomer activity correlates with nucleation time in model bile**. *Clin Chim Acta* 1988; **178**: 181-192.
12. **Chijiwa K, Nagai M.** Interaction of bile salt monomer and **cholesterol** in the aqueous phase. *Biochim Biophys Acta* 1989; **1001**: 111-114.
13. **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**: 472-477.
14. **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.
15. **Lee SP, Park HZ, Madani H, Kaler EW.** Partial characterization of a nonmicellar system of **cholesterol solubilization in bile**. *Amer J Physiol* 1987; **252**: G374-G384.
16. **Sewell RB, Mao SJT, Kawamoto T, LaRusso NF.** **Apolipoproteins of high, low, and very low density lipoproteins in human bile**. *J Lipid Res* 1983; **24**: 391-401.
17. **Klimov AN, Nikulcheva NG.** **Lipid and lipoprotein metabolism and its disorders**. St. Petersburg: Piter Publishing, 1998: 222-237.
18. **Cooper AD.** **Plasma lipoprotein metabolism**. In: Fromm H, Leuschner U, editors. *Bile Acids-*

- Cholestasis-Gallstones. *Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research*. Dordrecht: Kluwer, 1996: 97-126.
19. **Miettinen TA**, Kesaniemi YA. **Cholesterol** absorption: regulation of cholesterol synthesis and elimination and within-population variations of serum cholesterol levels. *Amer J Clin Nutr* 1989; **49**: 629-635.
  20. **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**: 502.
  21. **Eckhardt ER**, van de Heijning BJ, van Erpecum KJ, Renooij W, Van Berge Henegouwen GP. **Quantitation of cholesterol**-carrying particles in human gallbladder bile. *J Lipid Res* 1998; **39**: 594-603.
  22. **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**: 320-326.
  23. **Cooper AD**. **Metabolic basis of cholesterol** gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Amer* 1991; **20**: 21-46.
  24. **Glickman RM**, Sabesin SM. **Lipoprotein metabolism**. In: Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter DA, Shafritz DA, editors. *The Liver, Biology and Pathobiology*. 3rd ed. New York: Raven Press, 1994: 391-414.
  25. **Kesaniemi YA**, Miettinen TA. **Metabolic epidemiology of plasma cholesterol**. *Ann Clin Res* 1988; **20**: 26-31.
  26. **Jonas A**, Hesterberg LK, Drenkler SM. **Incorporation of excess cholesterol** by high-density serum lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1978; **528**: 47-57.
  27. **Adams CWM**, Abdula YH. **The action of human HDL on cholesterol** crystals. *Atherosclerosis* 1978; **31**: 464-471.
  28. **Turumin JL**, Shanturov VA, Chikotejev SP, Tarabrin AL. **The low level of Ch-HDL as a risk factor for cholesterol** gallstone disease. XIV International Bile Acid Meeting (Falk Symposium 93), 1996: 106.
  29. **Della Guardia P**, Grossi A, Elisei W, Eramo A, de Santis A.D, Attili AF, Genco A, Basso N, Ginanni Corradini S. **Plasma lipoproteins affect rate of cholesterol** absorbed from bile by gallbladder: preliminary data. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; **31**: 587-592.
  30. **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.
  31. **Tilvis RS**, Aro J, Strandberg TE, Lempinen M, Miettinen TA. **In vitro synthesis of triglycerides and cholesterol** in human gallbladder mucosa. *Scand J Gastroenterology* 1982; **17**: 335-340.
  32. **Carey MC**, Hernell O. **Digestion and absorption of fat**. *Semin Gastrointestinal Dis* 1992; **3**: 189-208.