

Патогенез и лечение холестеринавого холелитиаза (обзор литературы)

1.1. Обмен холестерина

Известно, что холестерин является важным компонентом клеточных биомембран животных и человека [18, 25, 569]. Выполняя структурную и функциональную роль, он влияет на клеточное деление, активность белковых рецепторов плазматических мембран и мембран-связанных ферментов, стабильность сывороточных липопротеидов и транспортных структур желчи [18, 25, 569].

В организме человека существует два источника холестерина: эндогенный (билиарный) и экзогенный (диетарный). Ежедневно с пищей его поступает 100-300 мг [18, 25, 130]. Билиарный холестерин, поступая с пузырной и печеночной желчью в тонкую кишку, смешивается с диетарным. Пул абсорбированного холестерина (максимум до 1000 мг) в подвздошной кишке (30-50% от общего количества холестерина, поступившего в кишечник) содержит 1/3 диетарного и 2/3 билиарного холестерина [18, 25, 130, 241, 308, 337, 338, 441, 520, 561]. Ежедневно от 100 до 300 мг холестерина экскретируется с фекалиями [18, 25, 130, 241, 308, 337, 338, 441, 520, 561].

1.1.1. Транспорт холестерина в крови

В сыворотке крови здоровых людей концентрация общего холестерина (ОХс) составляет 4.95 ± 0.90 ммоль/л [337, 338]. В плазме он транспортируется липопротеидами высокой плотности (ЛПВП) – 32% (1.59 ± 0.27 ммоль/л), низкой плотности (ЛПНП) – 60% (2.97 ± 0.83 ммоль/л) и очень низкой плотности (ЛПОНП) – 8% (0.39 ± 0.16 ммоль/л) [337, 338]. Большая его часть в них этерифицирована и достигает 82% в ЛПВП, 72% в ЛПНП и 58% в ЛПОНП [18, 25, 131, 132, 197, 269, 345, 551]. Внеклеточная этерификация холестерина осуществляется лецитин:холестерин-ацилтрансферазой (ЛХАТ), внутриклеточная – ацил-КоА:холестерин-О-ацилтрансферазой (АХАТ). ЛПВП содержат до 50% белка [апопротеины А-I (67%), апо А-II (22%), апо С-I, С-II, С-III и Е (11%)], 30% фосфолипидов и 20% холестерина. ЛПНП насыщены холестерином (до 50%) и имеют до 22-25% белка [апо В (95-98%), апо С-I, С-II, С-III и Е (2-5%)], 20% фосфолипидов и 5-8% триглицеридов. ЛПОНП содержат 50-60% триглицеридов, 12-20% холестерина, 12-18% фосфолипидов и 7-10% белка [апо В (37%), апо С-III (40%), апо Е (13%), апо С-II (7%), апо С-I (3%)]. Хиломикроны лимфы состоят из триглицеридов (86-94%), фосфолипидов (3-8%), холестерина (4%) и апопротеинов (1-2%) [18, 25, 131, 132, 197, 269, 345, 551]. Соответственно качественному составу ЛПВП относят к липопротеидам, богатыми фосфолипидами, ЛПНП – холестерином, ЛПОНП и хиломикроны – триглицеридами [18, 25, 131, 132, 197, 269, 345, 551].

Концентрация холестерина в сыворотке крови зависит от: 1) всасывания: а) диетарного и билиарного холестерина в подвздошной кишке; б) билиарного холестерина в желчном пузыре; 2) активности биосинтеза: а) холестерина в печени и тонкой кишке; б) желчных кислот в печени; 3) скорости элиминации холестерина из крови печенью; 4) скорости выведения холестерина с печеночной и пузырной желчью в двенадцатиперстную кишку.

Абсорбция холестерина в подвздошной кишке детерминирована апо Е генетическим полиморфизмом [338]. 75-79% здоровых людей имеют апо Е3 генотип, 8-14% – апо Е2 генотип и 7-17% – апо Е4 генотип [82, 144, 203, 256, 269, 338, 427].

В сыворотке крови доноров концентрация триглицеридов (ТГ) составляет 0.87 ± 0.34 ммоль/л [337, 338]. Показана отрицательная корреляция между содержанием Хс-ЛПВП и ТГ ($r = -0.75$, $p < 0.01$) [460]. В 1987 Cavallini A. et al. нашли отрицательную связь между индексом насыщения холестерина (ИНХ) в пузырной желчи и уровнем ОХс ($r = -0.65$, $p < 0.05$) и Хс-ЛПВП ($r = -0.62$, $p < 0.05$) в сыворотке крови у молодых практически здоровых женщин [108].

1.1.2. Роль печени в обмене холестерина и желчных кислот

По кровоснабжению печень является уникальным органом, т.к. кровь поступает по печеночной артерии и воротной вене [331, 466]. В норме средняя объемная скорость печеночного кровотока составляет 1600 мл/мин: из них по печеночной артерии – 400 мл/мин и по воротной вене – 1200 мл/мин, составляя соотношение 1:3 (25% и 75%) [466]. По данным рентгенокинематографии контраст при введении в воротную вену, проходит через печень за 8.0-9.0 секунд, а в печеночную артерию – за 1.0-1.5 секунды [13]. Таким образом по воротной вене поступает в 3 раза больше крови, чем по печеночной артерии, и время ее прохождения

через печень в 6-8 раз продолжительнее, чем артериальной. Следовательно, гепатоциты больше будут захватывать липопротеиды из портальной крови, чем из артериальной. ЛПНП связываются с апо В/Е рецепторами, а ЛПВП – SR-B1 рецепторами гепатоцитов [18, 25, 89, 131, 132, 197, 269, 281, 345, 492, 551]. При этом эфиры холестерина ЛПНП и ЛПВП гидролизуются лизосомальной и цитозольной эстеразами с образованием свободного холестерина [18, 25, 89, 131, 132, 197, 269, 281, 345, 492, 551].

Количество рецепторов для ЛПНП положительно коррелирует ($r = +0.71$, $p < 0.01$) с активностью фермента гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза – ключевой фермент, участвующий в биосинтезе холестерина) [419]. Ремнантные хиломикроны, поступающие в печень, активно захватываются специальными рецепторами гепатоцитов [18, 25, 89, 131, 132, 197, 269, 281, 345, 492, 551]. Часть свободного холестерина (60-80%) гидроксилируется в микросомах холестерин-7 α -гидроксилазой и в митохондриях – холестерин-27-гидроксилазой с образованием первичных желчных кислот: холевой (ХК) и хенодезоксихолевой (ХДХК) [224, 225, 550]. Оставшийся свободный холестерин (10-30%) секретируется из гепатоцитов в желчь. До 10% свободного холестерина повторно реэтерифицируется с помощью АХАТ для вновь формирующихся ЛПОНП [132, 197, 224, 225, 281, 345, 550, 551]. Предполагается, что большая часть неэтерифицированного холестерина ЛПВП секретируется в печеночную желчь, а большая часть этерифицированного холестерина ЛПНП используется для биосинтеза желчных кислот [197, 454, 455]. После проведения плазмафереза у больных с гиперхолестеринемией снижается концентрация Хс-ЛПНП в сыворотке крови на 27% и секреция билиарных желчных кислот на 33% при неизменной секреции билиарного холестерина с печеночной желчью [221].

В норме общая концентрация желчных кислот в воротной вене составляет 9.0 ± 2.5 мкмоль/л (ХК – 3.24 ± 0.45 мкмоль/л, ХДХК – 3.59 ± 0.32 мкмоль/л, дезоксихолевая (ДХК) – 2.26 ± 0.14 мкмоль/л, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – 0.75 ± 0.06 мкмоль/л), а в периферической крови в 4.5 раза ниже – 2.03 ± 0.29 мкмоль/л (ХК – 0.24 ± 0.05 мкмоль/л, ХДХК – 0.79 ± 0.08 мкмоль/л, ДХК – 0.81 ± 0.13 мкмоль/л, УДХК – 0.19 ± 0.12 мкмоль/л) [30, 47, 64, 164, 173]. В печень желчные кислоты поступают с портальным кровотоком. В крови 25-50% желчных кислот связаны с липопротеидами (ЛПВП > ЛПНП > ЛПОНП), часть с альбумином и небольшая доля находится в свободном состоянии [99]. Механизм связывания желчных кислот с липопротеидами зависит от их гидрофильно-гидрофобного индекса [ХДХК > ДХК > УДХК > ХК] (табл. 1.1.2.1) [99].

Таблица 1.1.2.1.
Гидрофильно-гидрофобный индекс желчных кислот (ГГИ-ЖК)
(Neuman D.M. et al., 1989) [220]

Наименование кислоты	ГГИ-ЖК
Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)	- 0.31
Тауроурсодезоксихолевая кислота (ТУДХК)	- 0.47
Гликоурсодезоксихолевая кислота (ГУДХК)	- 0.43
Холевая кислота (ХК)	+ 0.13
Таурохолевая кислота (ТХК)	- 0.00
Гликохолевая кислота (ГХК)	+ 0.07
Хенодезоксихолевая кислота (ХДХК)	+ 0.59
Таурохенодезоксихолевая кислота (ТХДХК)	+ 0.46
Гликохенодезоксихолевая кислота (ГХДХК)	+ 0.51
Дезоксихолевая кислота (ДХК)	+ 0.72
Тауродезоксихолевая кислота (ТДХК)	+ 0.59
Гликодесоксихолевая кислота (ГДХК)	+ 0.65
Литохолевая кислота (ЛХК)	+ 1.08
Тауролитохолевая кислота (ТЛХК)	+ 1.00
Гликолитохолевая кислота (ГЛХК)	+ 1.05

Гепатоциты захватывают желчные кислоты и от 60% до 80% утилизируют за один пассаж [99, 173]. Захват желчных кислот осуществляется с помощью двух механизмов: 1) Na^+ -зависимого (sNTCP – sinusoidal Na^+ /taurocholate cotransporting polypeptide) – синусоидально-

го Na^+ /таурохолат котранспортирующего полипептида и 2) Na^+ -независимого (sOATP – sinusoidal organic anion transport protein) – синусоидального органического анионного транспортного протеина [333]. При этом активнее экстрагируется ХК ($82\pm 3\%$), меньше – ДХК ($72\pm 5\%$), ХДХК ($67\pm 7\%$) и УДХК ($61\pm 8\%$) и очень слабо – литохолевая кислота (ЛХК) ($40-50\%$). Гепатоциты интенсивнее абсорбируют конъюгированные желчные кислоты, чем неконъюгированные: ХК – $85\pm 5\%$ и $71\pm 4\%$, ХДХК – $70\pm 3\%$ и $49\pm 6\%$, УДХК – $62\pm 13\%$ и $34\pm 9\%$, соответственно [99, 173]. Время прохождения желчных кислот через гепатоцит в среднем составляет 1 минуту и зависит от их гидрофильно-гидрофобного индекса [298]. Этим можно объяснить их низкую концентрацию в печени (64.5 ± 10.8 нмоль/г печени: ХК – 31.2 ± 6.7 нмоль/г, ХДХК – 29.8 ± 5.4 нмоль/г, ДХК – 2.0 ± 0.7 нмоль/г и УДХК – 1.5 ± 0.6 нмоль/г) [229].

Гидрофобные желчные кислоты являются гепатотоксичными. Гепатотоксичность возрастает пропорционально их гидрофобному индексу [ЛХК > ДХК > ХДХК > ХК] (табл. 1.1.2.1) [99, 220, 224, 282, 307, 387, 426, 450]. Гидрофильные желчные кислоты обладают гепатозащитными и холеретическими свойствами (УДХК > ХК) [99, 220, 224, 387].

До 80% эндогенного холестерина синтезируется в печени [18, 25, 89, 131, 132, 197, 269, 281, 345, 492, 551]. При этом ключевым ферментом является ГМГ-КоА-редуктаза. В норме ее активность в микросомах составляет 120 ± 40 пмоль/мин (на мг белка) и зависит от количества холестерина, поступившего с ЛПНП, концентрации желчных кислот и их гидрофильно-гидрофобного индекса (ДХК > ХДХК > ХК > УДХК) [220, 438]. Часть вновь образованного холестерина используется для синтеза первичных желчных кислот, а другая - секретруется в печеночную желчь.

При повышении или снижении активности ГМГ-КоА-редуктазы аналогично себя ведет холестерин-7 α -гидроксилаза [ключевой фермент биосинтеза первичных желчных кислот] ($r = +0.76$, $p < 0.001$) [86, 268, 270, 329, 419, 440]. Функция последней зависит от концентраций свободного неэтерифицированного холестерина, желчных кислот и их гидрофильно-гидрофобного индекса [ДХК > ХДХК > ХК > УДХК] ($r = -0.79$, $p < 0.001$) [220, 329, 550, 552]. Соотношение между вновь синтезированными ХК/ХДХК определяется активностью холестерин-7 α -гидроксилазы и холестерин-27-гидроксилазы. При этом скорость образования ХК составляет 0.76 ± 0.10 , а ХДХК – 0.51 ± 0.05 ммоль/день [362].

Между ГМГ-КоА-редуктазой и АХАТ наблюдается отрицательная связь ($r = -0.74$, $p < 0.002$) [420]. В норме активность последней в микросомах печени составляет 11 ± 2 пмоль/мин (на мг белка). При стимуляции экзогенным холестерином она повышается в 5-6 раз и составляет 57 ± 25 пмоль/мин (на мг белка) [438]. Функция АХАТ зависит от концентраций свободного холестерина и промежуточных метаболитов его биосинтеза [505]. Уровень этерифицированного холестерина в микросомах печени равен 9 ± 1 нмоль/мг белка, а свободного – 55 ± 3 нмоль/мг белка [438]. Ранее была показана сильная положительная корреляция между ГМГ-КоА-редуктазой и соотношением холестерин/фосфолипиды ($r = +0.95$, $p < 0.005$) и ИНХ ($r = +0.83$, $p < 0.02$) в печеночной желчи [49].

Размер пула билиарного холестерина, секретлируемого в печеночную желчь, зависит от [97, 98, 100, 101, 289]:

- скорости катаболизма холестерина ЛПВП и ЛПНП в гепатоцитах;
- скорости биосинтеза первичных ХК и ХДХК, определяемой активностью микросомальной холестерин-7 α -гидроксилазы и митохондриальной холестерин-27-гидроксилазы;
- скорости этерификации свободного холестерина в гепатоцитах для вновь формирующихся ЛПОНП, зависящей от активности АХАТ.

Каналикулярная секреция желчных кислот осуществляется с помощью двух механизмов: 1) cMOAT (canalicular multi-organic anion transporter) – каналикулярного мультиорганического анионного транспортера и 2) cBST (canalicular bile salt transporter) – каналикулярного желчно-солевого транспортера [333]. Каналикулярная секреция фосфолипидов связана с активностью MDR-2 (multidrug resistance protein) [333]. В норме стимулированная секреция билиарного холестерина составляет 65 ± 3 мкмоль/час, фосфолипидов – 288 ± 23 мкмоль/час, желчных кислот – 1595 ± 119 мкмоль/час [362]. Секреция фосфолипидов положительно коррелирует с секрецией желчных кислот ($r = +0.77$, $p < 0.05$) [362]. Выведение холестерина зависит от скорости секреции желчных кислот и их гидрофильно-гидрофобного индекса [99, 105,

310, 444]. УДХК и ХДХК снижают его выведение, ДХК и ХК – повышают [99, 105, 310, 444]. Скорость стимулированной секреции билиарных протеинов составляет 78 ± 28 мг/час и зависит от скорости секреции желчных кислот и их гидрофильно-гидрофобного индекса [88]. УДХК и ХК снижают их секрецию (до 59.3 ± 11.5 и до 54.8 ± 38.6 мг/час, соответственно), а ХДХК и ДХК – повышают (до 95.2 ± 26.5 и до 151.0 ± 29.4 мг/час, соответственно) [88]. С возрастом секреция билиарного холестерина повышается ($r = +0.48$, $p < 0.05$), а биосинтез желчных кислот ($r = -0.60$, $p < 0.01$) и пул холевой кислоты ($r = -0.54$, $p < 0.05$) снижается [165]. ИНХ пузырной желчи зависит от скорости секреции билиарного холестерина ($r = +0.57$, $p < 0.01$) и биосинтеза желчных кислот ($r = -0.55$, $p < 0.05$) [165].

Количество печеночной желчи достигает 600-1000 мл в сутки [13, 466]. Ее базальная секреция включает желчь из желчных капилляров и протоков. Каналикулярная секреция желчи состоит из: 1) желчно-кислото-зависимой (250 мкл/мин натошак), контролируемой осмотической активностью желчных кислот; 2) желчно-кислото-независимой (60-100 мкл/мин натошак), определяемой осмотической активностью глутатиона и бикарбоната [99, 168, 225, 418, 425, 466, 544]. Сократительная способность желчных капилляров регулирует скорость секреции каналикулярной желчи из желчных капилляров в желчные протоки. При выходе каналикулярной желчи в желчные протоки осмотически-активные вещества (желчные кислоты, глутатион, бикарбонат и различные неорганические ионы) стимулируют пассивную секрецию воды из клеток желчных протоков. У человека на 1 мкмоль секреторируемых желчных кислот формируется 10-30 мкл желчи [99]. Гидрофильные желчные кислоты (УДХК или ХК) повышают, а гидрофобные желчные кислоты (ХДХК или ДХК) снижают скорость секреции печеночной желчи. Она значительно варьирует в течение суток: максимально повышаясь после еды и снижаясь до минимума в ночной период [99].

В печеночной желчи большая часть холестерина (60-80%) транспортируется в фосфолипидных везикулах, меньшая – (20-40%) в смешанных (желчная кислота-лецитин-холестерин) мицеллах [296]. Метастабильные униламеллярные фосфолипидные везикулы (размером 25-130 нм) – бислойные сферические частицы, состоящие из лецитина и холестерина, представляют собой водную суспензию жидкокристаллической ламеллярной фазы [98]. Они содержат на своей поверхности минимальное количество желчных солей и большое число различных амфифильных протеинов [100, 101]. Везикулы относительно стабильны и наряду со смешанными мицеллами солюбилизируют и транспортируют холестерин в перенасыщенной печеночной желчи. Его распределение между везикулами и мицеллами определяется видом желчных кислот, соотношением желчная кислота/лецитин, ИНХ и концентрацией общих липидов [126-128]. Смешанные (желчная кислота-лецитин-холестерин) мицеллы (размером 3-30 нм) являются стабильными бислойными дискоидальными частицами, состоящими из желчных кислот, лецитина и холестерина [126-128]. Билирубин переносится в гибридных частицах (желчная кислота/билирубин) [381, 506]. При сокращенном сфинктере Одди печеночная желчь (до 70%-80%) поступает в желчный пузырь [17, 98, 99, 245, 297].

1.1.3. Функции желчного пузыря

Формирование пузырной желчи

В желчном пузыре при концентрировании печеночной желчи абсорбируется вода, протеины, билирубин, холестерин, фосфолипиды, желчные кислоты, ионы натрия, хлора, бикарбоната и др. [45, 60, 85, 99, 100, 161, 192, 193, 222, 231, 234, 430, 431, 543, 546, 559]. В норме объем всасывания воды колеблется от 3 до 14 мл/час (72-340 мл/день), но может повышаться до 30 мл/час (720 мл/день) [13]. При нормальной абсорбционной функции желчного пузыря и скорости секреции печеночной желчи соотношение компонентов пузырной к печеночной желчи составляет: желчные кислоты – 9-6:1, фосфолипиды – 6-3:1, холестерин – 4-2:1, билирубин – 3-2:1 и общий белок – 2-1:1 [185]. В печеночной и пузырной желчи практически здоровых людей ХК составляет 39.5 ± 7.3 моль%, ХДХК – 38.7 ± 4.6 моль%, ДХК – 18.9 ± 8.0 моль% и ЛХК – 2.2 ± 0.7 моль% [442]. В желчном пузыре по мере концентрирования желчных кислот увеличивается количество простых и смешанных мицелл [296]. Они солюбилизируют униламеллярные фосфолипидные везикулы печеночной желчи, увеличивая долю холестерина в мицеллярной фракции до 80% [296, 305]. В пузырной желчи желчные кислоты составляют 72 моль%, фосфолипиды – 21 моль% и холестерин – 7 моль% [100]. Концентрация желчных протеинов – 1.31 ± 0.67 мг/мл, апопротеинов А-I – 30 ± 8 мкг/мл, апо А-II –

63±13 мкг/мл, апо В – 16±2 мкг/мл, гликопротеинового муцина – 128±57.2 мкг/мл [502]. Время нуклеации кристаллов моногидрата холестерина превышает 21 день [122, 184, 185, 205, 296].

Скорость абсорбции билиарного холестерина слизистой желчного пузыря *in vitro* составляет 1-7 нмоль/см²/мин (4.8±0.4 нмоль/см²/мин) и зависит от концентрации холестерина в пузырной желчи ($r = +0.60$, $p < 0.001$) [238, 240, 354, 432]. Однако в конце всех экспериментов формируются кристаллы моногидрата холестерина, и скорость поглощения холестерина снижается [238, 240, 432]. Аналогичных данных *in vivo* нет. Учитывая, что соотношение абсорбции воды и протеинов слизистой желчного пузыря *in vivo/in vitro*, полученных на животных, составляет 2-4:1, возможно, что поглощение холестерина слизистой желчного пузыря *in vivo* может быть эффективнее в 2-3 раза и достигать 2-14 нмоль/см²/мин [523]. Принимая во внимание, что смешанные (желчная кислота-лецитин-холестерин) мицеллы не всасываются в слизистой желчного пузыря, то холестерин может абсорбироваться в виде мономеров или фосфолипидных везикул [134, 135, 137, 276, 380]. 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 [119-122, 150, 296, 305, 312]. Следовательно, соответственно растворимости безводного холестерина, он в большей степени (99.9%) будет всасываться в виде фосфолипидных везикул.

Часть абсорбированного холестерина может быть этерифицирована в эпителиальных клетках слизистой желчного пузыря с помощью АХАТ, где в норме ее активность составляет 92±23 пмоль/мин (на мг белка) и в 8-9 раз превышает таковую в микросомах печени (11±2 пмоль/мин (на мг белка)) [437]. Стимулированная экзогенным холестерином активность АХАТ в микросомах слизистой желчного пузыря повышается в 1.5 раза (162±37 пмоль/мин (на мг белка)) и в 3 раза превышает аналогичную активность АХАТ в микросомах печени (57±25 пмоль/мин (на 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±6 пмоль/мин (на мг белка). Но она в 4 раза ниже, чем в микросомах гепатоцитов (120±40 пмоль/мин (на мг белка)). Концентрация свободного холестерина в микросомах слизистой желчного пузыря (206±9 нмоль/мг белка) в 4 раза выше, чем в микросомах гепатоцитов (55±3 нмоль/мг белка), а этерифицированного (34±5 нмоль/мг белка) – в 3.5 раза (9±1 нмоль/мг белка) [437]. 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 его избыточной абсорбцией. Это свидетельствует о том, что скорость поступления холестерина в эпителиальные клетки слизистой желчного пузыря превышает в 4 раза таковую в гепатоциты.

Из эпителиальных клеток слизистой желчного пузыря, по аналогии с кишечником, абсорбированный билиарный холестерин может быть удален ЛПВП и ЛПОНП [18, 25, 197, 269, 345, 551]. В слизистой желчного пузыря ЛПОНП синтезируются в небольших количествах [519]. Однако, учитывая, что их содержание не соответствует уровню абсорбированного холестерина, по-видимому, механизм его удаления с помощью ЛПВП будет преобладающим. Возможно, что он определяется концентрацией ЛПВП в сыворотке крови и скоростью артериального кровотока в стенке желчного пузыря. *In vitro* показано, что ЛПВП могут экстрагировать избыток холестерина из холестерин-насыщенных фосфолипидных везикул и растворять кристаллы холестерина [46, 249]. ЛПВП, сорбируя холестерин из эпителиальных клеток слизистой желчного пузыря, по-видимому, будут поступать в кровь пузырной вены и с током крови через воротную вену – в печень.

[Эвакуаторная функция желчного пузыря](#)

Утром натощак желчный пузырь в норме содержит от 15 до 30 мл желчи [148]. У людей от 5 до 20 лет продемонстрирована положительная связь между объемом желчного пузыря и массой тела (у лиц женского пола – $r = +0.89$, $p < 0.001$ и у лиц мужского пола – $r = +0.96$, $p < 0.001$) [383]. Увеличение объема желчного пузыря найдено у взрослых людей, страдаю-

щих ожирением (28.2 ± 4.4 vs 20.5 ± 2.5 мл в контроле), у женщин, принимающих стероидные контрацептивы (с 17.5 ± 5.0 до 24.0 ± 5.0 мл), и у беременных во 2-3 триместре (с 14.8 ± 0.8 до 31.6 ± 2.0 мл) [2, 171, 494, 570]. Через 3-15 минут после приема пищи желчный пузырь начинает сокращаться [180]. Пик максимального снижения его объема достигается на 40-50 минуте и составляет от 55% до 85% ($67 \pm 9\%$) [180]. Объем сокращения желчного пузыря зависит от скорости повышения концентрации холецистокинина в сыворотке крови ($r = -0.90$, $p < 0.02$) [534]. Остаточный объем желчного пузыря варьирует от 3 до 12 мл [148, 534]. У практически здоровых людей по данным динамической гамма-холецистосцинтиграфии показана положительная корреляция между ИНХ пузырной желчи и периодом полувыведения желчного пузыря [$T_{1/2}$] ($r = +0.79$, $p < 0.001$), ИНХ пузырной желчи и остаточным объемом желчного пузыря ($r = +0.89$, $p < 0.001$), между процентным содержанием холестерина в пузырной желчи и периодом полувыведения желчного пузыря [$T_{1/2}$] ($r = +0.82$, $p < 0.001$) и остаточным объемом желчного пузыря ($r = +0.91$, $p < 0.001$) [542]. Период сокращения желчного пузыря продолжается от 60 до 90 минут, после которого наступает фаза "активного" расслабления, в процессе которой он заполняется "новой" печеночной желчью [245].

В таблице 1.1.3.1 представлены различные факторы, влияющие на эвакуаторную функцию желчного пузыря [106, 171, 275, 292, 297].

Таблица 1.1.3.1.

Факторы, регулирующие моторную функцию желчного пузыря

Факторы, вызывающие сокращение желчного пузыря	Факторы, вызывающие расслабление желчного пузыря
Холецистокинин	Панкреатический полипептид
Мотилин	Прогестерон
Простагландин F ₂	Соматостатин
Простагландин B ₂	Дезоксихолевая кислота
Простагландин D ₂	Хенодезоксихолевая кислота
Холестирамин	Нитраты
Эритромицин	Гистамин через H ₂ -рецепторы
Цизаприд	M-холиноблокаторы
Левосульпирид	Спазмолитики

In vitro установлено, что желчные кислоты, в сопоставимых с их концентрациями в сыворотке, ингибируют сокращение гладкомышечных клеток желчного пузыря [378, 379, 566]. Это зависит от их гидрофильно-гидрофобного индекса (ДХК > ХДХК > ХК > УДХК). После приема пищи концентрация желчных кислот в сыворотке крови повышается в 2-5 раз, достигая максимума к 60-90 минуте [99, 225]. Возможно, именно они вызывают фазу "активного" расслабления желчного пузыря по типу обратной связи.

Эвакуаторную функцию желчного пузыря обычно оценивают по данным динамической холецистографии, ультрасонографии и гамма-сцинтиграфии путем определения степени уменьшения его размеров [17, 87, 328, 471]. В норме после пробного завтрака (два яичных желтка) через 40-60 мин он сокращается на 1/2 или 2/3 от исходного объема за счет равномерного уменьшения всех его размеров [17, 328, 490].

Роль желчного пузыря в энтерогепатической циркуляции желчных кислот

Желчный пузырь участвует в энтерогепатической циркуляции желчных кислот: желчный пузырь → двенадцатиперстная кишка → тонкая и толстая кишка → воротная вена → печень → желчный пузырь [99, 225].

В норме он аккумулирует от 70% до 90% ($78 \pm 10\%$) общих желчных кислот [361, 531]. За одно питание они совершают 2-3 энтерогепатических цикла [99, 424, 425]. После попадания пищи в желудок расслабляется сфинктер Одди, и желчь общего желчного протока поступает в двенадцатиперстную кишку [5-11, 15, 19, 100, 271]. Потом сокращается желчный пузырь, и пузырная желчь поступает в двенадцатиперстную кишку, после этого начинает выделяться печеночная желчь [5-11, 15]. Общее количество, выделенной желчи в двенадцатиперстную кишку, составляет 100-150 мл [41]. Физиологическая роль первого энтерогепатического цикла желчных кислот – это стимуляция моторной деятельности кишечника, освобождение и подготовка двенадцатиперстной и тонкой кишок к приему нового пищеварительного химуса и

активация абсорбционной деятельности кишечных ворсинок. После первого цикла концентрация желчных кислот в периферической крови возрастает в 2-5 раз [63, 400]. Соответственно скорости всасывания желчных кислот в тонком кишечнике и захвата их в печени пик максимальной концентрации ХДХК в периферическом кровотоке происходит на 60 минуте, а ХК – на 90 минуте [63, 400]. В гепатоцитах они стимулируют желчно-кислото-зависимую секрецию желчи, и объем секреции печеночной желчи резко возрастает [168, 225, 296, 418, 425, 466, 544]. Через 1.0–1.5 часа после сокращения желчного пузыря концентрация общих желчных кислот в стимулированной печеночной желчи повышается на 38% (с 26.8 ± 16.8 до 36.9 ± 21.9 мкмоль/мл), уровень холестерина снижается на 28% (с 5.8 ± 2.7 до 4.1 ± 2.2 мкмоль/мл), а ИНХ – на 37% (с 2.63 ± 0.90 до 1.65 ± 0.69) [296]. Начало второго цикла по времени совпадает с поступлением пищеварительного химуса из желудка в двенадцатиперстную кишку. В этот период желчный пузырь вступает в фазу "активного" расслабления и возникает отрицательный градиент давления между ним и общим желчным протоком. При этом часть печеночной желчи попадает в желчный пузырь, а остальная – в двенадцатиперстную кишку [245]. Учитывая, что желчные кислоты печеночной желчи участвуют в кишечном пищеварении, то поступление их в дистальный отдел кишечника уменьшается и, соответственно, падает их концентрация в воротной вене. Соответственно снижается желчно-кислото-зависимая секреция печеночной желчи и объем секреции печеночной желчи. При нормальной абсорбции воды в желчном пузыре и секреции печеночной желчи 70%-90% желчных кислот аккумулируются в желчном пузыре после второго-третьего цикла энтерогепатической циркуляции [361, 531]. Размер пула желчных кислот отрицательно коррелирует с количеством циклов энтерогепатической циркуляции [99, 152]. Увеличение пула желчных кислот (на 50% для ХК и на 25% для ХДХК) продемонстрировано при снижении эвакуаторного объема желчного пузыря и пролонгировании времени транзита желчных кислот по тонкой кишке (с 39 до 94 мин) [154]. Сорбитол, снижая время транзита по тонкой кишке (с 86 до 44 минут), уменьшает пул желчных кислот на 27% [153].

1.1.4. Участие кишечника в обмене холестерина и желчных кислот

В кишечнике за 1 пассаж деконъюгируется до 20% глициновых и 10% тауриновых конъюгатов желчных кислот [99, 225]. Здесь под действием анаэробных бактерий (*Clostridium perfringens* и *Bacteriodes fragilis*) происходит 7α -дегидроксилирование первичных желчных кислот (ХК и ХДХК) и образование вторичных более гидрофобных (ДХК и ЛХК) [125, 174]. Скорость катаболизма ХК (ХК → ДХК) равна $36.8 \pm 4.0\%$ в день, а ХДХК (ХДХК → ЛХК) – $28.8 \pm 2.5\%$ в день [362]. Антибиотики могут подавлять рост этих бактерий и снижать скорость 7α -дегидроксилирования первичных желчных кислот [174]. В кишечнике за 1 пассаж от 93% до 98% желчных кислот абсорбируются активным и пассивным механизмами [99, 225]. Последний включает их активную и пассивную диффузию [99, 225]. Путем активной всасываются ионизированные конъюгированные желчные кислоты, а путем пассивной – неионизированные деконъюгированные [99, 225]. Гидрофильные конъюгированные желчные кислоты абсорбируются в большей степени путем активной диффузии, а гидрофобные – пассивной [99, 225]. При этом скорость всасывания соответствует их полярности (ХДХК > ДХК > ХК > УДХК > сульфолитохолевая кислота) [99, 225]. В фекалиях преобладают ДХК (до 60%) и ЛХК (до 40%) [99, 225].

В норме в подвздошной кишке максимальное всасывание экзогенного диетарного и эндогенного билиарного холестерина достигает 2.60 ммоль/день и его пул распределяется 1/3 и 2/3, соответственно [18, 25, 130, 308, 337, 338, 441, 561]. Холестерин всасывается со смешанными кишечными мицеллами, желчными фосфолипидными везикулами и в виде мономеров [96]. Смешанные кишечные мицеллы состоят из желчных кислот, фосфолипидов, лизолецитина, свободных жирных кислот, β -моноглицеридов и холестерина [96]. Наиболее активно всасываются смешанные кишечные мицеллы (10 мкмоль/см²/сек), в меньшей степени – желчные фосфолипидные везикулы (0.1 мкмоль/см²/сек) и очень мало абсорбируются в виде мономеров (10^{-5} мкмоль/см²/сек) [96]. ХК и ХДХК повышают, а ДХК и УДХК снижает всасывание холестерина в кишечнике [163, 293, 401, 443]. Процесс всасывания холестерина в подвздошной кишке детерминирован апо Е генетическим полиморфизмом [269, 338, 561]. У людей с апо Е2 генотипом он составляет $38.5 \pm 2.4\%$, апо Е3 генотипом – $45.2 \pm 1.6\%$ и апо Е4 генотипом – $51.5 \pm 3.5\%$ от общего количества холестерина, поступившего в кишечник

[269, 338, 561]. Снижение процента всасывания холестерина при апо E2 генотипе возможно обусловлено более высоким содержанием ДХК в пузырной и печеночной желчи у этих людей (ХК – $40 \pm 2\%$, ХДХК – $40 \pm 3\%$, ДХК – $19 \pm 3\%$, ЛХК – $1.6 \pm 0.3\%$), чем у лиц с апо E4 генотипом (ХК – $47 \pm 1\%$, ХДХК – $41 \pm 2\%$, ДХК – $11 \pm 2\%$, ЛХК – $0.7 \pm 0.2\%$) [203]. Следовательно, увеличение уровня ДХК в энтерогепатической циркуляции желчных кислот может способствовать снижению всасывания холестерина в подвздошной кишке [401]. Ежедневно с фекалиями экскретируется от 0.26 до 0.76 ммоль холестерина [241, 337].

В энтероцитах 50% абсорбированного холестерина этерифицируется АХАТ и поступает с хиломикронами в лимфатические сосуды [18, 25, 99, 225]. Хиломикроны содержат 86-94% триглицеридов, 3-8% фосфолипидов, 2-4% холестерина (50% свободный и 50% этерифицированный) и 1-2% апопротеинов [18, 25, 131, 132, 197, 269, 345, 551]. В плазме крови триглицериды гидролизуются липопротеидлипазами (до 90%) на свободные жирные кислоты и β -моноглицериды. ЛПВП акцептируют избыток апопротеинов А, С и Е [18, 25, 131, 132, 197, 269, 345, 551]. Оставшиеся ремнантные хиломикроны значительно уменьшаются в размерах, а содержание в них фосфолипидов и холестерина возрастает. С током крови они поступают в печень, где активно захватываются гепатоцитами [18, 25, 131, 132, 197, 269, 345, 551].

1.2. Современная концепция патогенеза холестеринового холелитиаза

Современная концепция формирования холестериновых желчных камней объединяет совокупность ряда условий: перенасыщение пузырной желчи холестерином и преципитацию кристаллов моногидрата холестерина, гиперсекрецию гликопротеинового муцина и гипомоторную дисфункцию желчного пузыря [68, 84, 90, 95, 97, 98, 100, 101, 289, 332, 404]. К факторам риска относят (табл. 1.2.1):

Таблица 1.2.1.

Факторы риска холестериновой желчно-каменной болезни (Bilhartz L.E. et al., 1998) [84]

Факторы риска	Предполагаемые метаболические нарушения
Пожилой возраст	↑ секреции холестерина и ↓ биосинтеза желчных кислот
Женский пол	↑ секреции холестерина и ↑ времени транзита желчных кислот по тонкой кишке
Ожирение	↑ гиперсекреция холестерина в желчь и ↑ синтеза холестерина (↑ активности ГМГ-КоА-редуктазы)
Снижение веса	↑ гиперсекреция холестерина в желчь, ↓ синтеза желчных кислот и гипомоторная дисфункция желчного пузыря
Парентеральное питание	Гипомоторная дисфункция желчного пузыря
Беременность	↑ секреции холестерина и гипомоторная дисфункция желчного пузыря
Препараты:	
Клофибрат	↓ концентрации желчных кислот в результате ↓ активности холестерин-7 α -гидроксилазы и ↓ активности АХАТ в гепатоцитах
Пероральные контрацептивы	↑ секреции холестерина
Лечение женщин эстрогенами	↑ секреции холестерина в желчь и снижение биосинтеза желчных кислот
Лечение мужчин эстрогенами	↑ секреции холестерина в желчь
Прогестогены	↓ активности АХАТ и ↑ секреции холестерина
Цефтриаксон	Преципитация нерастворимых кальциевых солей цефтриаксона
Соматостатин (Октреотид)	↓ моторики желчного пузыря и тонкой кишки
Генетическая предрасположенность:	
Американские индейцы	↑ синтеза холестерина и ↓ трансформации холестерина в желчные кислоты
Скандинавы	↑ секреции холестерина в желчь
Заболевания дистального отдела тонкой кишки	Гипосекреция желчных кислот вследствие ↓ пула желчных кислот
Липиды:	

↓ ЛПВП	↑ активности ГМГ-КоА-редуктазы
↑ триглицеридов	↑ активности ГМГ-КоА-редуктазы
Системные заболевания:	
Диабет	↑ триглицеридов, ожирение, ↓ моторики желчного пузыря
Болезнь Крона	↑ потерь желчных кислот, ↓ пула желчных кислот

1.2.1. Липиды крови и холестериновая желчно-каменная болезнь

В эпидемиологических исследованиях был выявлен низкий уровень ОХс в сыворотке крови у больных ХЖКБ [61, 251, 279]. При увеличении концентрации ОХс в сыворотке крови риск возникновения ХЖКБ снижается [48, 58, 108, 457, 509]. У больных ХЖКБ обнаружено уменьшение концентрации Хс-ЛПВП и увеличение уровня ТГ в сыворотке крови [3, 264, 395, 540]. Предположено, что это способствует повышению свободного холестерина в печени и секреции билиарного холестерина в печеночную желчь [455]. Cavallini A. et al. (1987) обнаружили отрицательную корреляцию между концентрацией ОХс в сыворотке крови и ИНХ в пузырной желчи ($r = -0.67$, $p < 0.05$) и положительную – между ТГ и ИНХ ($r = +0.64$, $p < 0.05$) у молодых женщин ХЖКБ [108]. При повышении уровня Хс-ЛПВП в сыворотке крови снижается ИНХ в пузырной желчи [516, 517]. Mohr G.C. et al. (1991) продемонстрировали отрицательную связь между уровнями Хс-ЛПВП и Хс-ЛПНП и ХЖКБ, положительную – между ТГ и ХЖКБ у пожилых женщин старше 50 лет [346]. Janowitz P. et al. (1992) показали положительную корреляцию между временем нуклеации кристаллов моногидрата холестерина в пузырной желчи и концентрацией ТГ в сыворотке крови [244].

Rollan A. et al. (1992) выявили, что ХЖКБ чаще встречается у людей с апо Е3 генотипом – 53%, реже с апо Е2 генотипом – 38% и редко с апо Е4 генотипом – 9% [428]. Gylling H. et al. (1995) определили, что у больных с апо Е2 фенотипом скорость билиарной секреции желчных кислот в 2 раза ниже, чем у больных с апо Е4 фенотипом [203].

1.2.2. Роль печени в патогенезе ХЖКБ

Гиперсекреция билиарного холестерина как фактор риска ХЖКБ

Перенасыщение холестерином пузырной желчи в большинстве случаев связано с гиперсекрецией билиарного холестерина и снижением пула общих желчных кислот [95, 97, 98, 100, 101, 165, 186, 201, 289, 358, 362, 366, 421, 424, 425, 488, 530]. Повышенной продукции билиарного холестерина способствуют следующие причины:

- увеличение числа рецепторов к ЛПНП и ЛПВП на гепатоцитах и скорости их катаболизма в печени [97, 98, 100, 101, 289, 454, 455].
- усиление эндогенного биосинтеза холестерина в печени вследствие активизации ГМГ-КоА-редуктазы [49, 65, 66, 419, 478, 479]. Это повышает концентрацию холестерина в печеночной желчи. Увеличение активности ГМГ-КоА-редуктазы способствует росту соотношения Хс/ФЛ и ИНХ в печеночной желчи ($r = +0.95$, $p < 0.005$ и $r = +0.83$, $p < 0.02$, соответственно) [49]. Но активность ГМГ-КоА-редуктазы в микросомах печени у больных ХЖКБ составляет лишь 119 ± 39 пмоль/мин (на мг белка) и достоверно не отличается от нормы (120 ± 40 пмоль/мин (на мг белка)) [438].
- снижение функции АХАТ уменьшает реэтерификацию свободного холестерина в гепатоцитах для вновь формирующихся ЛПОНП [97, 98, 100, 101, 289, 421, 481, 482]. Активность АХАТ в микросомах печени у больных ХЖКБ (10 ± 2 пмоль/мин (на мг белка)) достоверно не отличается от контроля (11 ± 2 пмоль/мин (на мг белка)) [438].
- ослабление функционирования печеночной микросомальной холестерин-7 α -гидроксилазы и холестерин-27-гидроксилазы уменьшает трансформацию холестерина в первичные желчные кислоты [97, 98, 100, 101, 289, 350, 550, 552].
- увеличение цикличности желчных кислот в энтерогепатической циркуляции повышает их 7 α -дегидроксилирование, рост с 20% до 40% вторичной ДХК и кумулятивного гидрофобного индекса общих желчных кислот [97, 98, 100, 101, 225, 289, 424, 425].

У больных ХЖКБ скорость стимулированной секреции билиарного холестерина увеличивается с 65 ± 3 до 93 ± 12 мкмоль/час, фосфолипидов – с 288 ± 23 до 375 ± 57 мкмоль/час, при неизменной скорости стимулированной секреции билиарных желчных кислот – 1590 ± 156 против 1595 ± 119 мкмоль/час у практически здоровых людей [362].

Снижение пула общих желчных кислот происходит вследствие [98, 99, 548, 549]:

- уменьшения биосинтеза первичных желчных кислот у больных ХЖКБ (ХК до 0.51 ± 0.10 ммоль/день, ХДХК до 0.43 ± 0.06 ммоль/день) из-за падения на 25% активности печеночной микросомальной холестерин-7 α -гидроксилазы [362, 551];
- повышения скорости катаболизма желчных кислот (ХК до $58.0 \pm 10.7\%$ в день, ХДХК до $43.1 \pm 5.2\%$ в день) и снижения пула общих желчных кислот (с 5.45 ± 0.22 до 3.38 ± 0.27 ммоль) из-за увеличения цикличности желчных кислот в энтерогепатической циркуляции [78, 362].

Условно можно выделить 4 модели возникновения ХЖКБ: 1) влияние эстрогенов (3-ий триместр беременности, использование пероральных контрацептивов и эстрогенов) [194, 323, 324, 477, 480]; 2) воздействие низкокалорийной диеты или парентерального питания [188, 306, 325, 409, 423, 469, 559]; 3) влияние соматостатина [360, 347]; 4) воздействие циклоспорина [67, 73, 74]. Все эти факторы способствуют возникновению хронического “мягкого” холестаза [189, 190, 352, 387, 418, 544]. Эстрогены снижают активность sOATP, sNTCP, cBST, cMOAT и формируется классический “мягкий” “эстрогеновый” холестаз (повышается соотношение Хс/ФЛ в каналикулярной мембране, снижается скорость и объем секреции печеночной желчи) [142, 333-336, 452, 477, 480, 521]. При парентеральном питании повышается концентрация ЛХК в гепатоцитах и формируется “литохолевый” холестаз (уменьшается активность sOATP, sNTCP, cBST, cMOAT, повышается соотношение Хс/ФЛ в каналикулярной мембране, снижается скорость и объем секреции печеночной желчи, преципитация кристаллов холестерина и гранул билирубината кальция в желчных протоках) [141, 258, 333, 450]. Соматостатин повышает реабсорбцию воды в желчных протоках, снижается скорость и объем секреции печеночной желчи [57, 187, 347]. Циклоспорин снижает активность sOATP, sNTCP, cBST, cMOAT и формируется “мягкий” холестаз (снижается скорость и объем секреции печеночной желчи) [67, 92, 257, 259, 394, 465, 493].

Увеличение числа циклов энтерогепатической циркуляции желчных кислот у больных ХЖКБ сопровождается повышением их концентрации в воротной вене до 15.97 ± 2.42 мкмоль/л (ХК – 5.11 ± 0.85 мкмоль/л, ХДХК – 5.53 ± 1.06 мкмоль/л, ДХК – 4.47 ± 0.86 мкмоль/л, УДХК – 0.75 ± 0.11 мкмоль/л) и в периферической крови до 3.03 ± 0.54 мкмоль/л (ХК – 0.67 ± 0.16 мкмоль/л, ХДХК – 1.27 ± 0.26 мкмоль/л, ДХК – 0.86 ± 0.13 мкмоль/л, УДХК – 0.24 ± 0.06 мкмоль/л) [47, 64, 164, 173]. Как следствие, увеличивается уровень общих желчных кислот в печени до 143.3 ± 25.5 нмоль/г печени (ХК – 50.2 ± 8.9 нмоль/г печени, ХДХК – 64.1 ± 9.9 нмоль/г печени, ДХК – 22.8 ± 9.9 нмоль/г печени и УДХК – 6.2 ± 1.4 нмоль/г печени), время транзита гидрофобных желчных кислот через гепатоциты и уменьшается скорость секреции печеночной желчи [41, 229, 298]. По данным динамической гамма-сцинтиграфии у 62% больных снижается накопительная функция печени и у 77% – выделительная, что может свидетельствовать о наличии хронического холестаза [17]. При хроническом холестазе может повышаться функция ГМГ-КоА редуктазы и снижаться – холестерин-7 α -гидроксилазы [81, 466].

1.2.3. Роль желчного пузыря в формировании литогенной пузырной желчи и ХЖК

У больных ХЖКБ снижается соотношение общие желчные кислоты пузырной желчи/общие желчные кислоты печеночной желчи до 4-2:1, фосфолипидов 4-2:1, холестерина 3-2:1, билирубина 2:1 и желчных протеинов 2:1 [185]. Jazrawi et al. (1995) показали у этих больных 2-х кратное уменьшение поступления печеночной желчи в желчный пузырь после его опорожнения [245]. В пузырной желчи концентрация общих желчных кислот падает и составляет 69 моль%, фосфолипидов – 21 моль% и холестерина – 10 моль% (100). В печеночной и пузырной желчи снижается процентное содержание ХК до 29.5 ± 5.0 моль%, ХДХК – до 36.6 ± 7.7 моль%, ЛХК – до 1.8 ± 0.7 моль% и повышается ДХК до 31.6 ± 8.6 моль% [442]. У больных ХЖКБ обнаружено снижение уровня общих желчных кислот в пузырной желчи и, как следствие, повышение концентрации холестерина (до 40%) в фосфолипидных везикулах и снижение его содержания (до 60%) в смешанных мицеллах [191, 207, 296, 453]. В пузырной желчи содержание протеинов повышается до 2.03 ± 0.60 мг/мл, апопротеинов А-I – до 75 ± 8 мкг/мл, апо А-II – до 104 ± 6 мкг/мл, гликопротеинового муцина – до 380 ± 87 мкг/мл [502]. Концентрация апо В в пузырной желчи больных ХЖКБ достоверно не отличается от контроля (19 ± 5 vs 16 ± 2 мкг/мл в контроле) [502].

Ранее *in vitro* изучена абсорбционная функция желчного пузыря (не визуализирующегося при пероральной холецистографии) после холецистэктомии у больных ХЖКБ [239]. Об-

наружено снижение абсорбции ионов Na^+ (ионы Na^+ - маркер абсорбции воды) и преобладание секреции ионов Na^+ из слизистой желчного пузыря [239]. Уровень снижения абсорбции ионов Na^+ зависит от степени воспаления в слизистой желчного пузыря. Сделан вывод, что преобладание секреции ионов Na^+ над его абсорбцией в слизистой является причиной отсутствия визуализации желчного пузыря [239].

In vitro, на желчных пузырях, полученных после холецистэктомии у больных ХЖКБ, продемонстрировано снижение на 53% всасывания меченого холестерина [134-138]. Косвенным подтверждением уменьшения всасывания холестерина слизистой желчного пузыря также могут служить повышение активности ГМГ-КоА-редуктазы (с 28 ± 6 до 50 ± 13 пмоль/мин (на мг белка)) и снижение стимулированной экзогенным холестерином активности АХАТ (с 162 ± 37 до 107 ± 14 пмоль/мин (на мг белка)) в микросомах эпителиальных клеток слизистой желчного пузыря [438].

Гипомоторная дисфункция желчного пузыря – одна из причин ХЖКБ

У больных ХЖКБ отмечено увеличение объема желчного пузыря по сравнению с контролем [118]. Процент опорожнения желчного пузыря после желчегонного завтрака снижен с $67 \pm 9\%$ до $48 \pm 17\%$, что свидетельствует о его гипомоторной дисфункции [76, 172, 178, 180, 404, 463]. Уменьшение эвакуаторного объема желчного пузыря связывают с низкой скоростью роста концентрации холецистокинина в сыворотке крови ($r = -0.89$, $p < 0.02$) [472, 534]. Опорожнение желчного пузыря происходит более медленно, когда пузырная желчь перенасыщена холестерином [542]. Возможно, это связано с аккумуляцией части абсорбированного холестерина в гладкомышечных клетках желчного пузыря [572]. Желчные кислоты сами по себе способны снижать сократительную способность гладкомышечных клеток желчного пузыря [565-567]. Это зависит от их гидрофильно-гидрофобного индекса. Наибольшей активностью в этом плане обладает ДХК [566]. Увеличение концентрации гидрофобных желчных кислот в сыворотке и пузырной желчи может предрасполагать к снижению моторики желчного пузыря [164, 173]. Thimister P.W.L. et al. (1996) продемонстрировали, что введение ДХК и ХДХК в двенадцатиперстную кишку снижает холецистокинин-стимулированную сократительную способность желчного пузыря [510, 511]. Yoheda M. et al. (1990) показали отрицательную связь между эвакуаторной функцией желчного пузыря и степенью воспаления в его стенке [571]. Это связано с повышенной продукцией простагландина. Minetoma T. et al. (1994) предположили, что фиброз мышечных клеток желчного пузыря является основной причиной снижения сократимости желчного пузыря [341]. In vivo и in vitro продемонстрировано ингибирующее влияние прогестерона на сократительную функцию желчного пузыря, при отсутствии аналогичного эффекта от 17β -эстрадиола [171, 266, 323, 324, 462].

Ослабленная реакция гладкомышечных волокон желчного пузыря на холецистокинин является причиной его гипомоторной дисфункции, способствующая реализации первичной нуклеации кристаллов моногидрата холестерина в пузырной желчи [106, 172, 275, 292, 297, 340, 571, 572].

Влияние гиперсекреции гликопротеинового муцина на образование ХЖК

Перенасыщенная холестерином пузырная желчь вызывает асептическое воспаление слизистой желчного пузыря и стимулирует гиперсекрецию гликопротеинового муцина [156-159, 196, 412-417, 435-437]. При воспалении концентрация гликопротеинового муцина на эпителиальных клетках слизистой желчного пузыря может достигать до 20 мг/мл [95, 267, 285, 294, 295, 304, 378, 379]. Внутренними активаторами этого процесса могут быть вторичная гидрофобная ДХК, арахидонат лецитина и продукты перекисного окисления липидов [156-159, 289-291, 533]. В пузырной желчи больных ХЖКБ обнаружено значительное повышение концентрации арахидоновой кислоты (с 7.7 ± 1.4 до 28.7 ± 5.6 мкг/мл), фосфолипазы A_2 (с 15 ± 3 до 62 ± 7 нг/мл), лизолецитина (с 1.5 ± 0.1 до $6.3 \pm 1.1\%$), протеинов (с 2.1 ± 0.3 до 4.4 ± 0.7 мг/мл) и вязкости пузырной желчи (с 2.1 ± 0.2 до 3.9 ± 0.7 мПа) [263, 473-476]. Первичные ХК и ХДХК стимулируют секрецию лецитина, содержащего линолевую и пальмитиновую, а вторичная ДХК – лецитина, содержащего арахидоновую и пальмитиновую жирные кислоты [532]. Арахидонат лецитина при диффузии в слизистую желчного пузыря активирует фосфолипазу A_2 , расщепляющую его на лизолецитин и арахидоновую кислоту [288, 290, 291, 532]. Это способствует активации простагландинового цикла с последующим превращением арахидоновой кислоты в простагландины E_2 и $F_{2\alpha}$, и гиперсекреции муцина слизистой желчного пу-

зыря [288, 290, 291, 326]. Концентрация простагландинов E_2 , $F_{2\alpha}$ и гликопротеинового муцина выше в пузырной желчи, чем в печеночной, и больше у больных ХЖКБ, чем у здоровых людей [236]. Имеется положительная связь между концентрациями гликопротеинового муцина и простагландинов E_2 ($r = +0.55$, $p < 0.01$) и $F_{2\alpha}$ ($r = +0.83$, $p < 0.01$) в пузырной желчи больных ХЖКБ [236]. Повышение уровня простагландинов E_2 , $F_{2\alpha}$ и гликопротеинового муцина в пузырной желчи положительно коррелирует со степенью воспаления в стенке желчного пузыря [236].

В эксперименте на животных, лизолецитин введенный внутрипузырно, вызывает острый холецистит, повышает секрецию протеинов из слизистой в просвет желчного пузыря, снижает всасывание воды в слизистой, увеличивает инфильтрацию слизистой лейкоцитами и продукцию простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$ [84, 195, 496]. Исследование стенки желчного пузыря, полученной после холецистэктомии от больных с острым калькулезным холециститом, показало повышенную продукцию в ней простагландинов [262, 410, 429]. Внутривенное введение индометацина и пероральное ибупрофена (ингибиторы циклооксигеназы) блокирует воспаление, снимает внутрипузырную гипертензию и болевой синдром у больных с острым калькулезным холециститом [261, 554]. Аналогичные данные получены при использовании диклофенака-натрия [199]. У 9 из 40 (группа плацебо) и у 20 из 20 (группа получавших диклофенак-натрия) больных с острым калькулезным холециститом купируется острый воспалительный процесс и печеночная колика [199]. По-видимому, наряду с обструкцией пузырного протока существуют дополнительные внутрипузырные факторы, стимулирующие простагландин-синтазу в слизистой желчного пузыря [410]. Кроме простагландинов, интерлейкины IL-1, IL-2 и IL-8 могут повышать секрецию гликопротеинового муцина и снижать всасывание воды слизистой желчного пузыря [415]. Кристаллы моногидрата холестерина, расположенные на ее эпителиальных клетках, снижают абсорбцию воды, но не влияют на секрецию гликопротеинового муцина [363, 408, 413].

Также показано, что желчные кислоты сами стимулируют секрецию гликопротеинового муцина слизистой желчного пузыря [378, 379]. Это зависит от их гидрофильно-гидрофобного индекса. При этом наиболее активна гидрофобная ДХК ($ДХК > ХДХК > ХК > УДХК$) [274, 348, 349, 378, 379]. Продукты перекисного окисления липидов (4-гидроксиноненаль, малоновый диальдегид) также усиливают секрецию гликопротеинового муцина эпителиальными клетками слизистой желчного пузыря, уровень которых повышается в пузырной желчи у больных ХЖКБ, и отсутствуют у практически здоровых людей [156-159, 497].

In vitro продемонстрировано, что только при увеличении концентрации гликопротеинового муцина более 2000 мкг/мл в пузырной желчи наблюдается агрегация его мономеров, растет вязкость и скорость преципитации кристаллов моногидрата холестерина [304, 417]. У больных ХЖКБ, не смотря на повышенное содержание гликопротеинового муцина (380 ± 87 мкг/мл) в пузырной желчи, уровень его в 5 раз ниже критической концентрации [502].

Преципитация кристаллов моногидрата холестерина – предстадия формирования ХЖК

Основу молекулы холестерина (холест-5-ен-3 β -ол) составляют: циклопентанпергидрофенантеновое ядро с одной ненасыщенной двойной связью при С5 (все сочленения колец А и В, В и С, С и D находятся в транс-конфигурации), гидроксильная группа при С3 (ориентирована в β -положении), две метильные группы у С10 и С13 (ориентированы в β -положении) и насыщенная боковая разветвленная 8-углеродная цепь в положении С17 [468]. Известно, что существует 123 конформера холестерина, имеющих различные пространственные конфигурации концевой цепочки С17, которые подразделяются на 4 класса [155, 569]:

1. **Класс А** [количество конформеров – 87; С23-С26 – транс, ω_5 – (+) гош С27 – 58 изомеров и С23-С27 – транс, ω_6 – (-) гош С26 – 29 изомеров, т.е. соотношение 2:1 – ХсБ(А)];
2. **Класс В** [количество конформеров – 11; С22-С25 – транс, ω_4 – (\pm) гош; концевая цепочка С17 в α -положении – ХсБ(В)];
3. **Класс С** [количество конформеров – 10; С20-С24 – транс, ω_3 – (+) гош С27; концевая цепочка С17 в β -положении – ХсБ(С)];
4. **Класс D** [количество конформеров – 15; С17-С23 – транс, ω_2 – (\pm) гош; концевая цепочка С17 в α -положении – ХсБ(D)].

В организме человека холестерин существует в двух формах: безводный холестерин и моногидрат холестерина. Кристаллы безводного холестерина имеют игольчатую форму, а

кристаллы моногидрата холестерина – ромбовидных пластинок с углами 79.15° и 100.85° [139, 467]. Моногидрат холестерина образуется путем гидратирования безводного холестерина со скоростью $1.94 \text{ мг H}_2\text{O/г холестерина в час}$ при $t = +20^\circ\text{C}$. При $t = +45^\circ\text{C}$ скорость гидратации снижается до $0.156 \text{ мг H}_2\text{O/г холестерина в час}$ [312]. Моногидрат холестерина плохо растворим в водной фазе: $3.2 \cdot 10^{-8} \text{ М}$ или $1.3 \cdot 10^{-5} \text{ мг/мл}$ при $t = +24^\circ\text{C}$ [312]. Трансформация моногидрата холестерина в безводный холестерин возможна только *in vitro* при $t = +86^\circ\text{C}$ и выше [312]. Основными факторами, способствующими ускорению преципитации кристаллов моногидрата холестерина, являются полиненасыщенные жирные кислоты в *sn*-2 положении фосфолипидов [79, 80, 243, 252, 507]. Насыщенные жирные кислоты в *sn*-2 положении фосфолипидов замедляют скорость преципитации кристаллов моногидрата холестерина [507]. Кристаллы моногидрата холестерина не абсорбируются в тонком кишечнике и желчном пузыре [238, 240, 432].

Смешанные (желчная кислота-лецитин-холестерин) мицеллы являются стабильными, а фосфолипидные везикулы – метастабильными частицами [128, 191, 207, 453, 484]. Холестерин-насыщенные фосфолипидные везикулы наименее стабильны и имеют склонность к агрегации и формированию мультиламеллярных фосфолипидных везикул ($>300 \text{ нм}$), из которых в последующем происходит нуклеация и преципитация кристаллов моногидрата холестерина [191, 204, 207, 272, 296, 305].

Процесс первичной нуклеации кристаллов моногидрата холестерина в пузырьной желчи считается критическим этапом в патогенезе холестеринового холелитиаза [16, 20-22, 32, 95, 97, 98, 100, 101, 228, 289, 405]. Известно два возможных механизма реализации этого процесса. Первый связан с взаимодействием липидов желчи с гликопротеиновым муцином, второй – с влиянием нуклеацию-активирующих и нуклеацию-ингибирующих протеинов [95, 97, 98, 100, 101, 289].

Гиперсекреция гликопротеинового муцина слизистой желчного пузыря увеличивает пристеночный слой слизи, формируя вязко-эластический гель, представляющий пространственно-сетчатую структуру переплетений мономеров гликопротеинового муцина [95]. Его поры снижают кинетическую и термодинамическую энергию смешанных мицелл и фосфолипидных везикул [95]. Ограничение Броуновского движения и повышенное соотношение холестерин/лецитин в униламеллярных фосфолипидных везикулах способствует их слиянию и агрегации с последующим образованием холестерин-насыщенных агрегированных мультиламеллярных фосфолипидных везикул ($800\text{-}1000 \text{ нм}$) [95]. Вытесняясь из последних, скопление свободных молекул холестерина достигает критической точки и формирует начальные центры кристаллизации [95]. Нуклеация новых кристаллов моногидрата холестерина происходит путем прямой трансформации их из униламеллярных фосфолипидных везикул через водную фазу [95, 100, 101]. При этом в пристеночном слое слизистой желчного пузыря формируется зона вязкого геля, который в последующем вместе с кристаллами моногидрата холестерина и глыбками билирубината кальция образует билиарный сладж и матрицу холестериновых желчных камней [95, 294, 295, 321].

При втором механизме стабильность униламеллярных фосфолипидных везикул определяется действием нуклеацию-активирующих и нуклеацию-ингибирующих протеинов и незначительно зависит от концентрации общих липидов [91, 100, 101]. Амфифильные положительно-заряженные протеины снижают поверхностный отрицательный заряд униламеллярных фосфолипидных везикул [95]. Последние становятся менее стабильными, агрегируют с последующим формированием мультиламеллярных фосфолипидных везикул (липосом) [95, 97, 98, 100, 101, 289].

В 50% образцах пузырьной желчи с множественными холестериновыми желчными камнями и высокой скоростью преципитации кристаллов моногидрата холестерина концентрация α_1 -кислого гликопротеина ($104 \pm 69 \text{ мкг/мл}$) в 2 раза выше, чем в контроле ($52 \pm 26 \text{ мкг/мл}$) [43, 44, 373, 374]. При этом показана отрицательная корреляция между ней и временем нуклеации кристаллов моногидрата холестерина в пузырьной желчи ($r = -0.49$, $p < 0.01$) [44]. У больных ХЖКБ концентрация иммуноглобулина G в пузырьной желчи может повышаться в 8 раз (с 69 ± 30 до $559 \pm 176 \text{ мкг/мл}$) при нормальном содержании иммуноглобулина A и M (455 ± 89 vs $404 \pm 68 \text{ мкг/мл}$ и 299 ± 86 vs $272 \pm 134 \text{ мкг/мл}$ в контроле, соответственно) [285]. Nunez L. et al. (1995) получил аналогичные данные [371, 372]. Miquel J.F. et al. (1996) показали

14 кратное увеличение уровня иммуноглобулина G (700 ± 900 vs 50 ± 40 мкг/мл в контроле), 6 кратное – альбумина (2500 ± 1100 vs 400 ± 400 мкг/мл в контроле) и 2 кратное – гликопротеинового муцина (600 ± 300 vs 300 ± 100 мкг/мл в контроле) в пузырной желчи больных ХЖКБ при неизменной концентрации α_1 -кислого гликопротеина, аминопептидазы N, гаптоглобина, иммуноглобулинов A и M [342-344]. Предполагается, что увеличение содержания иммуноглобулина G в пузырной желчи происходит за счет повышения его секреции из слизистой желчного пузыря [247, 285, 371, 446]. Но экстракция иммуноглобулина G из пузырной желчи больных ХЖКБ не влияла на время нуклеации кристаллов моногидрата холестерина. В другом исследовании продемонстрировано повышение концентрации аминопептидазы N в 2.5 раза в пузырной желчи этих больных [372]. Аминопептидаза N является мембраносвязанным ферментом, располагающимся на базальной мембране гепатоцитов [372]. Учащение энтерогепатической циркуляции желчных кислот и повышение концентрации в ней ДХК может способствовать солюбилизации аминопептидазы N из базальной мембраны гепатоцитов и увеличению ее секреции в печеночную желчь [372]. Гидрофобные желчные кислоты могут увеличивать преципитацию кристаллов моногидрата холестерина в модельной желчи [370, 491, 535, 537, 538, 539].

У 50% практически здоровых людей в пузырной желчи был выделен нуклеацию-ингибирующий гликопротеин с молекулярным весом 58/63 кДа [376]. Нуклеацию-ингибирующим эффектом обладают апопротеины A-I и A-II в перенасыщенных холестерином модельных системах желчи [271, 568].

Билиарный сладж – как стадия формирования ХЖК

Гранулы билирубината кальция, кристаллы моногидрата холестерина и гликопротеиновый муцин желчного пузыря формируют билиарный сладж [95, 295, 321, 556, 560]. Ранее в экспериментах *in vitro* было показано, что только кристаллы моногидрата холестерина обладают повышенной эхогенностью без акустической тени при ультразвуковом сканировании [295]. Билиарный сладж часто образуется у беременных в третьем триместре, у больных с ожирением, находящихся на низкокалорийной диете, у пациентов, находящихся на парентеральном питании и после гастрэктомии или колонэктомии [84, 123, 235, 306, 323, 324, 469]. По расположению в желчном пузыре и форме билиарный сладж классифицируют как рассеянный, опухолеобразный, поверхностный и преципитирующий [235]. Показана динамика его трансформации в холестериновые желчные камни: рассеянный билиарный сладж → поверхностный билиарный сладж → преципитирующий билиарный сладж → холестериновый желчный камень без акустической тени → холестериновый желчный камень с акустической тенью [235]. Время необходимое для этого составляет от 3 до 36 месяцев [84]. Процент трансформации колеблется от 5% до 50% в зависимости от причины [84, 235, 306, 323, 324, 469]. Так, у 25%-50% больных ожирением, находящихся на низкокалорийной диете в течение 3-6 месяцев, формируется билиарный сладж и холестериновые желчные камни [84]. У 40% больных, страдающих ожирением – через 6 месяцев после операции на желудке [84]. Ежедневный прием 600 мг УДХК снижает риск образования холестериновых желчных камней с 28% до 3% у этих пациентов [84]. У 45% взрослых и у 43% больных детей, находящиеся в течение 3-4 месяцев на парентеральном питании, образуются холестериновые желчные камни в желчном пузыре [84]. Использование холецистокинина у этой группы пациентов способствует профилактике формирования холестериновых желчных камней [84]. Во время третьего триместра беременности у 30% беременных женщин формируется билиарный сладж, у 2% холестериновые желчные камни в желчном пузыре [84]. После родов моторная функция желчного пузыря восстанавливается и билиарный сладж исчезает у 60%-70% женщин, а холестериновые желчные камни спонтанно растворяются у 20%-30% [84].

1.2.4. Стадии патогенеза холестериновой желчно-каменной болезни

Процесс образования холестеринового желчного камня включает три этапа. I. Появление литогенной пузырной желчи – повышение ИНХ, увеличение скорости преципитации кристаллов моногидрата холестерина и гранул билирубината кальция (длительность – до 10-15 лет). II. Формирование билиарного сладжа, состоящего из кристаллов моногидрата холестерина, гранул билирубината кальция и слизистых тяжей муцина (длительность – от 10 дней до нескольких месяцев). III. Образование холестеринового желчного камня (длительность от нескольких месяцев до 3 лет) [95, 97, 98, 100, 101, 289, 295]. Скорость формирования холе-

стериновых желчных камней будет определяться интенсивностью процессов преципитации кристаллов моногидрата холестерина литогенной пузырьной желчи, вытеснения воды и повышения вязкости в сформированном билиарном сладже [95, 98, 100].

1.2.5. Изменение энтерогепатической циркуляции желчных кислот у больных ХЖКБ

У больных ХЖКБ вследствие снижения в 2 раза скорости поступления печеночной желчи в желчный пузырь после первого цикла энтерогепатической циркуляции, увеличивается ее пассаж в двенадцатиперстную кишку [245]. Соответственно, у этих пациентов повышается количество циклов энтерогепатической циркуляции желчных кислот с 2-3 до 4-6 за один прием пищи [424, 425, 518]. Это способствует:

- росту бактериального 7α -дегидроксилирования первичных желчных кислот и их трансформации во вторичные (ХК \rightarrow ДХК и ХДХК \rightarrow ЛХК) [424, 425];
- увеличению скорости катаболизма желчных кислот (ХК – до $58.0 \pm 10.7\%$ в день, ХДХК – до $43.1 \pm 5.2\%$ в день) и снижению пула общих желчных кислот (с 5.45 ± 0.22 до 3.38 ± 0.27 ммоль) [23, 362, 428, 518, 553];
- повышению процента вторичной гидрофобной ДХК до 31.6 ± 8.6 моль%, участвующей в энтерогепатической циркуляции [179, 211, 255, 322, 411, 442, 548, 549].

Снижение скорости транзита желчных кислот по тонкой кишке также способствует увеличению времени экспозиции первичных желчных кислот для бактериального 7α -дегидроксилирования и образования вторичных гидрофобных желчных кислот (ДХК и ЛХК) [23, 212, 219, 233, 313, 473, 486, 533].

Гидрофобные ДХК и ЛХК являются гепатотоксичными и могут вызвать холестаз [99, 220, 387]. К тому же ДХК обладает канцерогенными свойствами и в экспериментах на животных вызывает рак толстой кишки [146, 198, 246, 311, 314, 315, 451, 464, 527, 545].

1.3. Методы лечения холестериновой желчно-каменной болезни

В настоящее время для лечения желчно-каменной болезни используются обычная (открытая) и лапароскопическая холецистэктомия, холецистолитотомия [176, 318, 351, 389, 393, 407, 445, 447, 448, 456, 495, 496]. Органосохраняющие методы применяются только для лечения холестериновой желчно-каменной болезни: ударно-волновая литотрипсия, химический литолиз и растворение холестериновых желчных камней с помощью приема желчных кислот (хенофальк и урсофальк) [83, 183, 217, 449].

Показаниями к использованию хенофалька и урсофалька являются рентген-негативные желчные камни изо- или гипо-денситометрической плотности, размером до 10 мм и нормальная эвакуаторная функция желчного пузыря [24, 27-29, 31, 242, 284, 388, 390, 399, 489]. Эффективность растворения составляет 20-70%: 29% – при размерах холестериновых желчных камней более 10 мм, 49% – от 6 до 10 мм и 70% – менее 5 мм [183, 242, 390]. Скорость уменьшения их составляет 0.7 мм/месяц [183]. Время растворения варьирует от 6 до 24 месяцев. Рецидив – 10% в год или 50% в течение 5 лет [183, 242, 284, 390, 397, 399, 489].

Показания для дробления холестериновых желчных камней в желчном пузыре с помощью ударно-волновой литотрипсии значительно ограничены: 1) количество холестериновых желчных камней от 1 до 3; 2) размеры – от 5 до 20 мм [386, 449, 558]. До и после процедуры больные получают урсофальк [422, 433, 434]. Клиренс фрагментов после проведения ударно-волновой литотрипсии составляет от 3 (у больных с эвакуаторной функцией желчного пузыря более 60%) до 12 месяцев (менее 60%) [230, 367, 386, 433, 434, 529, 558]. У 75% пациентов с множественными (до 3-х) и у 84% с одиночным холестериновым желчным камнем желчный пузырь полностью очищался от фрагментов в течение 12 месяцев. Рецидив при этом составляет 7% в первый год и 31% – в течение 5 лет у больных, имевших одиночный холестериновый камень [151, 367, 396].

Контактный химический литолиз (КХЛ) желчных камней метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ) проводится с 1985 года [53, 54]. МТБЭ *in vitro* растворяет холестерин (14 г/дл) и холестериновые желчные камни [55, 70, 309, 317, 355, 356]. В экспериментах на животных показано, что МТБЭ обладает низкой токсичностью в желчном пузыре, но высокой – при проникновении в кровь [52, 129, 169, 170, 300]. При попадании в двенадцатиперстную кишку он вызывает тошноту и рвоту [145, 265, 357, 503].

Показаниями к использованию КХЛ являются: рентген-негативные (холестериновые) желчные камни изо- или гипо-денситометрической плотности (менее 70 Ед.Х.), размерами

до 2 см [214, 217, 355]. Противопоказаниями к проведению контактного химического литолиза являются: беременность, аномалии развития желчного пузыря, избыточный вес, холестериновые желчные камни размерами больше 2 см и плотностью более 70 Ед.Х. [53, 213-218, 299-302, 384, 391, 512-515, 564]. Эффективность растворения холестериновых желчных камней – 90-95% [160, 214-218, 223, 299-303, 385, 512-515, 526, 541, 557]. Рецидив составляет 50-60% в течение 5 лет (45% – для больных с одиночным камнем и 85% – с множественными) [218, 375, 513]. Zakko S.F. et al. [1996] показали, что использование только тщательной санации слизистой желчного пузыря под контролем холецистоскопа позволило снизить риск рецидива ХЖКБ после КХЛ в течение 48 месяцев с 40% до 15% [573].

Контактный химический литолиз фрагментов холестериновых желчных камней использовали для ускорения клиренса фрагментов после ударно-волновой литотрипсии, но из-за увеличения стоимости лечения в последующем от этой методики отказались [177, 227, 359, 391]. Контактный химический литолиз холестериновых желчных камней проводили через назобилиарный катетер, но из-за высокой частоты осложнений этот вариант не нашел широкого использования [160, 162, 528]. Перспективным направлением в настоящее время считается проведение контактного химического литолиза холестериновых желчных камней в желчном пузыре с использованием автоматического программируемого насоса для МТБЭ [303]. Контактный химический литолиз холестериновых желчных камней в общем желчном протоке также показал высокую эффективность растворения, но из-за побочных эффектов воздействия МТБЭ на слизистую двенадцатиперстную кишку (тошнота, рвота) в настоящее время не используется [145, 265, 357, 503].

Вследствие отсутствия надежных методов профилактики рецидива холестериновых желчных камней в настоящее время лапароскопическая холецистэктомия считается “золотым” стандартом в лечении желчно-каменной болезни [124, 202, 260, 398, 433, 447, 448, 456, 547, 563].

1.4. Состояние больных после холецистэктомии

Отсутствие желчного пузыря увеличивает частоту циклов энтерогепатической циркуляции желчных кислот с 11-12 до 14-15 в день, повышает их концентрацию в воротной вене до 22.2 ± 5.1 мкмоль/л и в периферической крови до 3.03 ± 0.54 мкмоль/л [99, 164, 173].

Как следствие – растет уровень общих желчных кислот в печени, время транзита гидрофобных желчных кислот через гепатоциты и уменьшается скорость секреции печеночной желчи [286]. Увеличение числа циклов энтерогепатической циркуляции желчных кислот и повышение их кумулятивного гидрофобного индекса могут быть причиной снижения активности холестерин-7 α -гидроксилазы и биосинтеза первичных желчных кислот в печени [220]. Кумулятивный гидрофобный индекс желчных кислот повышается в желчи общего желчного протока (за счет увеличения процента ДХК до $33.0 \pm 3.9\%$ и ЛХК – до $0.4 \pm 0.3\%$, и снижения процента ХК до $31.3 \pm 2.5\%$, ХДХК – до $35.4 \pm 2.3\%$ и УДХК – до $0.3 \pm 0.2\%$) [56, 77, 219, 283].

Увеличение числа циклов энтерогепатической циркуляции желчных кислот повышает скорость трансформации ХК в ДХК, скорость катаболизма ХК до $70.6 \pm 10.6\%$ в день, ХДХК до $46.3 \pm 2.8\%$ в день и снижает пул общих желчных кислот [362]. Как следствие повышается экскреция вторичных гидрофобных желчных кислот (ДХК и ЛХК) с фекалиями [241, 362, 402, 403]. После холецистэктомии всасывание диетарного и билиарного холестерина в подвздошной кишке снижается, а выделение с фекалиями повышается [241, 402].

Отсутствие желчного пузыря приводит к возникновению функциональной желчной гипертензии и расширению общего печеночного и желчного протока [71, 72]. Через 3-5 лет после холецистэктомии увеличивается правый и левый долевыми печеночными протоками [72]. Функциональная гипертензия в общем желчном протоке способствует появлению функциональной гипертензии и в Вирсунгиановом протоке поджелудочной железы с развитием явлений хронического панкреатита [19, 72]. В этот же период времени у части пациентов возникает дискинезия сфинктера Одди и/или дуодено-гастральный рефлюкс [19, 404]. Последний способствует формированию атрофического гастрита в антральной части желудка [404]. От 40% до 60% больных после холецистэктомии страдают различными диспепсическими расстройствами, от 5% до 40% – болями различной локализации (табл. 1.4.1) [181, 210, 237, 351, 402, 403].

Таблица 1.4.1.

Причины болей после холецистэктомии
(Mulvihill S.J. et al., 1998) [351].

Билиарные	Панкреатические	Другие желудочно-кишечные нарушения
Холедохолитиаз Стриктура желчных протоков Большая культя пузырного протока Стриктура большого дуоденального сосочка Дискинезия сфинктера Одди Холедохоцеле – расширение общего печеночного и общего желчного протока Рак желчевыводящих путей	Панкреатит Ложные кисты поджелудочной железы Рак поджелудочной железы	Гастроэзофагальный рефлюкс Нарушение моторики пищевода Пептическая язва желудка Ишемия мезентериальных сосудов Синдром раздраженной толстой кишки

До 70% больных после холецистэктомии имеют явления хронического “мягкого” холестаза, хронического холестатического гепатита и компенсаторного желчно-кислотно-зависимого апаптоза гепатоцитов [19]. У части холецистэктомированных больных с увеличенной концентрацией ДХК в сыворотке крови и/или в фекалиях отмечен повышенный риск рака толстой кишки [75, 166, 167, 198, 246, 311, 451, 499, 500, 522, 527, 545, 555]. В эпидемиологических исследованиях у больных после холецистэктомии была показана низкая концентрация ОХс в сыворотке крови и снижение риска ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [206, 261, 279, 280, 364, 365, 461, 498, 504, 509]. Это объясняли пониженным содержанием ОХс в сыворотке крови до холецистэктомии, а также и изменением метаболизма холестерина и желчных кислот после холецистэктомии [283, 461].

Список литературы

1. Боровиков В.П., Боровиков И.П. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. – М.: Филин, 1997. – 608 с.
2. Бурков С.Г. Изменения желчевыведительной системы (по данным эхографии) у пациентов пожилого и старческого возраста // Рус. мед. журн. – 1996. – № 7. – С. 418-420.
3. Василенко А.Ю., Лисевичкая Л.И., Фролов Л.М. и др. Липидный обмен у больных желчно-каменной болезнью // Клин. мед. – 1987. – № 8. – С. 65-68.
4. Венгеровский А.И., Чучалин В.С., Седых И.М., Саратиков А.С. Гепатозащитные свойства экстракта из надземной части *Salsola Collina Pall* // Растительные ресурсы. – 1989. – № 4. – С. 575-580.
5. Галкин В.А., Линденбратен Л.Д., Логинов А.С. Распознавание и лечение хронического холецистита. – М.: Медицина, 1972. – 183 с.
6. Галкин В.А., Забелина М.С. Изучение биохимического состава желчи при комплексном лечении некалькулезного холецистита // Тер. арх. – 1975. – № 9. – С. 113-117.
7. Галкин В.А., Максимов В.А. Биохимические изменения желчи при некоторых заболеваниях органов пищеварения. – М.: Медицина, 1975. – 100 с.
8. Галкин В.А. Калькулезный холецистит: Некоторые вопросы патогенеза и диагностики // Сов. мед. – 1977. – № 2. – С. 55-60.
9. Галкин В.А. Современные методы диагностики и лечения некалькулезного холецистита // Тер. арх. – 1977. – № 10. – С. 110-115.
10. Галкин В.А. Желчно-каменная болезнь. – М.: Знание, 1977. – 64 с.
11. Галкин В.А. Хронический некалькулезный холецистит. – М.: Медицина, 1986. – 128 с.
12. Гончарик И.И., Лукашевич В.Д., Мараховский Ю.Х. Заболевания желчного пузыря и литогенность желчи // Клин. мед. – 1984. – № 8. – С. 67-70.
13. Горшкова С.М., Курцин И.Т. Механизм выделения желчи. – Л.: Наука, 1967. – 288 с.
14. Грицких Г.Л. Спектроскопические критерии литогенности желчи в ранней диагностике холелитиаза: Дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1991. – 175 с.
15. Дедерер Ю.М., Крылова Н.П., Устинов Г.Г., Прохорова А.И. Желчно-каменная болезнь. – М.: Медицина, 1983. – 174 с.
16. Запецкий Е.В., Кононенко Е.В. Особенности кристаллизации холестерина в желчи // Биофизика. – 1983. – Т. 28, № 4. – С. 701-703.
17. Зубовский Г.А. Радиоизотопная и ультрасонографическая диагностика заболеваний желчевы-

- водящей системы. – М.: Медицина, 1987. – 240 с.
18. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липопротеиды, дислипидемии и атеросклероз. – М.: Медицина, 1984. – 168 с.
 19. Комаров Ф.И., Галкин В.А., Иванов А.И., Максимов В.А. Сочетанные заболевания органов дуоденохоледохопанкреатической зоны. – М.: Медицина, 1983. – 256 с.
 20. Крикштопайтис М.И., Валантинас Й.А. Литогенные свойства желчи при бескаменном и калькулезном холецистите // Клин. мед. – 1980. – № 9. – С. 80-83.
 21. Ли Мун Гук, Лукашевич В.Д., Мараховский Ю.Х. Биохимический состав различных фракций пузырной желчи при холецистите // Здоровоохр. Белоруссии. – 1985. – № 3. – С. 50-52.
 22. Лисиенко В.М., Запецкий Е.В. Исследование желчи в диагностике желчно-каменной болезни // Хирургия. – 1986. – № 4. – С. 89-93.
 23. Логинов А.С., Крумс Л.М., Фан Тхи Тху Хо. Нарушение метаболизма желчных кислот при заболеваниях кишечника // Вопр. питания. – 1980. – № 2. – С. 11-16.
 24. Логинов А.С. Медикаментозное лечение желчно-каменной болезни // Тер. арх. – 1985. – № 2. – С. 3-5.
 25. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз. – М.: Медицина, 1983. – 352 с.
 26. Максимов В.А., Бессонова Н.В. Биохимический состав желчи у практически здоровых людей // Лаб. дело. – 1979. – № 3. – С. 181-183.
 27. Мансуров Х.Х. Основные достижения в изучении и патогенеза и лечения холелитиаза // Тер. арх. – 1982. – № 12. – С. 27-31.
 28. Мансуров Х.Х. О роли желчного пузыря в развитии холестеринового холелитиаза // Здоровоохр. Таджикистана. – 1983. – № 2. – С. 14-20.
 29. Мансуров Х.Х. Профилактика желчно-каменной болезни // Клин. мед. – 1985. – № 1. – С. 10-16.
 30. Мансуров Х.Х., Орзиев З.М. Газохроматографическое определение содержания желчных кислот сыворотки крови у больных хроническим холециститом // Тер. арх. – 1986. – № 2. – С. 96-99.
 31. Мансуров Х.Х., Гафарова М.А., Кадыров А.Х. Желчные кислоты в желчи при желчно-каменной болезни // Сов. мед. – 1987. – № 6. – С. 74-75.
 32. Мансуров Х.Х., Джураев Х.Ш., Мансурова Ф.Х. Сравнительное изучение времени появления осадка и pH желчи в норме и у больных холелитиазом // Тер. арх. – 1987. – № 5. – С. 87-91.
 33. Мараховский Ю.Х. Общая гастроэнтерология: Основная терминология и диагностические критерии. – Минск: Репринт, 1995. – 172 с.
 34. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации. – Киев: Вища школа, 1982. – 160 с.
 35. Ногаллер А.М. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. – М.: Медицина, 1969. – 375 с.
 36. Петровский Б.В. Перспективы развития хирургии на ближайшее десятилетие // Клин. мед. – 1987. – № 11. – С. 11-16.
 37. Саратиков А.С., Скакун Н.П. Желчеобразование и желчегонные средства. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1977. – 274 с.
 38. Саратиков А.С., Венгерский А.И., Чучалин В.С., и др. Гепатозащитные свойства солянки холмовой // Хим.-фарм. журн. – 1990. – № 6. – С. 38-40.
 39. Скуя Н.А. Хронические заболевания желчных путей. – Л.: Медицина, 1972. – 229 с.
 40. Скуя Н.А. Заболевания холангиодуоденопанкреатической зоны. – Рига: Зинатне, 1981. – 218 с.
 41. Чупин СП, Никифоров СБ, Тюрюмин ЯЛ, Грицких ГЛ. Новые подходы к ранней диагностике, патогенезу и лечению холестеринового холелитиаза. – М.: МАИ, 1994. – 173 с.
 42. Урбах В.Ю. Биометрические методы. – М.: Наука, 1964. – 415 с.
 43. Abei M., Schwarzendrube J., Nuutinen H. et al. Cholesterol crystallization-promotors in human bile: comparative potencies of immunoglobulins, α_1 -acid glycoprotein, phospholipase C, and aminopeptidase N // J. Lipid Res. – 1993. – Vol. 34. – P. 1141-1148.
 44. Abei M., Tanaka N., Tomita S. et al. α_1 -acid glycoprotein is increased and associated with rapid nucleation in gallbladder bile with multiple cholesterol gallstones but not with solitary cholesterol or pigment gallstones // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 108, N 4. – Abstr. 1022.
 45. Acalovschi M., Dumitraocu D., Grigorescu M. et al. Pathogenetic interrelations between cholesterosis and cholesterol gallstone disease // Med. Interne. – 1983. – Vol. 21. – P. 175-179.
 46. Adams C.W.M., Abdula Y.H. The action of human HDL on cholesterol crystals // Atherosclerosis. – 1978. – Vol. 31. – P. 464-471.
 47. Ahlberg J., Angelin B., Bjorkhem I., Einarsson K. Individual bile acid in portal venous and systemic

- blood serum of fasting man // *Gastroenterology*. – 1977. – Vol. 73. – P. 1377-1382.
48. Ahlberg J. Serum lipid levels and hyperlipoproteinemia in gallstone patients // *Acta chir. scand.* – 1979. – Vol. 145. – P. 373-377.
 49. Ahlberg J., Angelin B., Einarsson K. Hepatic 3-hydroxy-3methyl-glutaryl coenzyme A reductase activity and biliary lipid composition in man: relation to cholesterol gallstone disease and effect of cholic and chenodeoxycholic acid treatment // *J. Lipid Res.* – 1981. – Vol. 22. – P. 410-422.
 50. Ahmed H.A., Jazrawi P.P., Petroni M.L., Northfield T.C. Hydrophilic/hydrophobic balance of biliary proteins in cholesterol gallstone patients // *Falk Symposium No. 93: Bile Acids in Hepatobiliary Diseases - Basic Research and Clinical Application, Abstr. Book.* – Freiburg, 1996. – P. 82.
 51. Ahrendt S.A., Fox-Talbot M.K., Kaufman H.S. et al. Characterization of a small vesicular cholesterol carrier in human gallbladder bile // *Ann. Surg.* – 1994. – Vol. 220. – P. 635-643.
 52. Akimoto R., Rieger E., Moossa A.R. et al. Systemic and local toxicity in rat and methyl tert-butyl ether: A gallstone dissolution agent // *J. surg. Res.* – 1992. – Vol. 53. – P. 527-537.
 53. Allen M.J., Borody T.J., Bugliosi T.F. et al. Rapid dissolution of gallstones by methyl tert-butyl ether // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 312. – P. 217-220.
 54. Allen M.J., Borody T.J., Bugliosi T.F. et al. Cholelitholysis using methyl tertiary butyl ether: preliminary observations // *Gastroenterology*. – 1985. – Vol. 88. – P. 122-125.
 55. Allen M.J., Borody T.J., Thistle J.L. In vitro dissolution of cholesterol gallstones: a study of factors influencing rate and a comparison of solvents // *Gastroenterology*. – 1985. – Vol. 89. – P. 1097-1103.
 56. Almond H.R., Vlahcevic Z.R., Bell C.C. et al. Bile acids pools, kinetics, and biliary lipid composition before after cholecystectomy // *N. Engl. J. Med.* – 1973. – Vol. 289. – P. 1213-1216.
 57. Alpini G., Phillips J.O., LaRusso N.F. The biology of biliary epithelia // *The Liver, Biology and Pathobiology / I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto et al. – 3rd ed. – New York: Raven Press, 1994. – P. 623-653.*
 58. Alvaro P., Angelico M., Angelico F. Plasma lipoproteins in gallstone patients, relationship to biliary composition // *Advances in Bile Acid Research / L. Barbara, H. Dowling, A. Hoffman. – New York: Raven Press, 1985. – P. 175-176.*
 59. Amigo L., Covarrubias C., Nervi F. Separation and quantitation of cholesterol carriers in native bile by ultracentrifugation // *Hepatology*. – 1990. – Vol. 12. – P. 130S-133S.
 60. Ammon H.V. Effect of taurine conjugated bile salts with and without lecithin on water and electrolyte transport in the canine gallbladder in vivo // *Gastroenterology*. – 1979. – Vol. 76. – P. 778-783.
 61. Angelico M., and the GREPCO Group. Relationships between serum lipids and cholelithiasis: Observations in the GREPCO Study // *Epidemiology of Gallstone Disease / L. Capocaccia, G. Ricci. – Lancaster: MTP Press, 1984. – P. 132-135.*
 62. Angelico M., Candeloro S.S., Gandin C., Alvaro D. Spontaneous formation of pigmentary precipitates in bile salt-depleted rat bile and its prevention by micelle-forming bile salts // *Gastroenterology*. – 1990. – Vol. 98. – P. 444-453.
 63. Angelin B., Bjorkhem I. Postprandial serum bile acids in healthy man: evidence for differences in absorptive pattern between individual bile acids // *Gut*. – 1977. – Vol. 18. – P. 606-609.
 64. Angelin B., Bjorkhem I., Einarsson K. Individual serum bile acid concentrations in normo- and hyperlipoproteinemia as determined by mass fragmentography: relation to bile acid pool size // *J. Lipid Res.* – 1978. – Vol. 19. – P. 527-537.
 65. Angelin B., Backman L., Einarsson K. et al. Hepatic cholesterol metabolism in obesity: activity of microsomal 3-hydroxy-3methyl-glutaryl coenzyme A reductase // *J. Lipid Res.* – 1982. – Vol. 23. – P. 770-773.
 66. Angelin B., Ewerth S., Einarsson K. Ursodeoxycholic acid treatment in cholesterol gallstone disease: effects on hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzymeA reductase activity, biliary lipid composition, and plasma lipid levels // *J. Lipid Res.* – 1983. – Vol. 24. – P. 461-468.
 67. Arias I.M. Cyclosporin, the biology of the bile canaliculus, and cholestasis // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol. 104. – P. 1558-1560.
 68. Attili A.F., Capocaccia R., Carulli N. et al. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 26. – P. 809-818.
 69. Aufenanger J., Kattermann R. Enzymatic determination of lipids in human bile without bilirubin interference: reliable assessment of the cholesterol saturation index // *J. clin. Chem. clin. Biochem.* – 1989. – Vol. 27. – P. 605-611.
 70. Baron R.L., Kuyper S.J., Lee S.P. et al. In vitro dissolution of gallstones with MTBE: correlation with characteristics at CT and MR imaging // *Radiology*. – 1989. – Vol. 173 – P. 117-121.
 71. Barthet M., Affriat C., Bernard J.P. et al. Is biliary lithiasis associated with pancreatographic changes? // *Gut*. – 1995. – Vol. 36, N 5. – P. 761-765.

72. Barthet M., Spinoza S., Affriat C. et al. Influence of age and biliary lithiasis on the diameter of the common bile duct // *Gastroenterol. clin. Biol.* – 1995. – Vol. 19. – P. 156-160.
73. Barton P., Maier A., Steininger R. et al. Biliary sludge after liver transplantation: 1. Imaging findings and efficacy of various imaging procedures // *Amer. J. Roentgenol.* – 1995. – Vol. 164. – P. 859-864.
74. Barton P., Steininger R., Maier A. et al. Biliary sludge after liver transplantation: 2. Treatment with interventional techniques versus surgery and/or oral chemolysis // *Amer. J. Roentgenol.* – 1995. – Vol. 164. – P. 865-869.
75. Bayerdorffer E., Mannes G.A., Richter O. et al. Increased serum deoxycholic acid levels in man with colorectal adenomas // *Gastroenterology.* – 1993. – Vol. 104. – P. 145-151.
76. Behar J., Lee K.Y., Thompson W.R., Biancani P. Gallbladder contraction in patients with pigment and cholesterol stones // *Gastroenterology.* – 1989. – Vol. 97. – P. 1479-1486.
77. Berr F., Stellaard R., Pratschke E., Paumgartner G. Effects of cholecystectomy on the kinetics of primary and secondary bile acids // *J. clin. Invest.* – 1989. – Vol. 83. – P. 1541-1550.
78. Berr F., Holl J., Jungst D. et al. Dietary N-3 polyunsaturated fatty acids decrease biliary cholesterol saturation in gallstone disease // *Hepatology.* – 1992. – Vol. 16. – P. 960-967.
79. Berr F., Pratschke E., Fischer S., Paumgartner G. Disorders of bile acid metabolism in cholesterol gallstone disease // *J. clin. Invest.* – 1992. – Vol. 90. – P. 859-868.
80. Berr F., Schreiber E., Frick U. Interrelationships of bile acid and phospholipid fatty acid species with cholesterol saturation of duodenal bile in health and gallstone disease // *Hepatology.* – 1992. – Vol. 16. – P. 71-81.
81. Bertolotti M., Concari M., Carulli L. et al. Inhibitory effect of obstructive cholestasis on cholesterol-7 α -hydroxylation in humans in vivo // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 110, N 4. – Abstr. 1151.
82. Bertomeu A., Ros E., Zambyn D. et al. Apolipoprotein E polymorphism and gallstones // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 111. – P. 1603-1610.
83. Bilhartz L.E. Cholesterol gallstone disease: the current status of nonsurgical therapy // *Amer. J. Med. Sci.* – 1988. – Vol. 296. – P. 45-56.
84. Bilhartz L.E., Horton J.D. Gallstone disease and its complications // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management* / M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. – 6th ed. – Philadelphia: WB Saunders Company, 1998 – P. 948-972.
85. Bjerck S., Jansson R., Svanvik J. The concentrating function of the feline gallbladder after truncal vagotomy // *Acta chir. scand.* – 1984. – Vol. 150. – P. 393-397.
86. Bjorkhem I., Miettinen T., Reihner E. et al. Correlation between serum levels of some cholesterol precursors and activity of HMG-CoA reductase in human liver // *J. Lipid Res.* – 1987. – Vol. 28. – P. 1137-1143.
87. Bolognese A., Mutillo I.A., Scopinaro F. et al. Biliary scintigraphy vs. ultrasonography in the etiological diagnosis of acute pancreatitis // *J. Chir.* – 1996. – Vol. 133 – P. 78-81.
88. Bozzoli M., Loria P., Dilengita M.C.F. et al. Bile acids hydrophobicity dictates biliary protein secretion and concentration // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 102, N 4. – Abstr. 786.
89. Bradley W.A., Gianturco S.H. Lipoproteins receptors in cholesterol metabolism // *Biology of Cholesterol* / P.L. Yeagle. – Florida: CRC Press, 1988. – P. 95-120.
90. Braganza J.M., Worthington H. A radical view of gallstone aetiology // *Med. Hypotheses.* – 1995. – Vol. 45. – P. 510-516.
91. Busch N., Lammert F., Matern S. Imbalance of biliary pronucleating and antinucleating factors in cholesterol gallstone formation // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research* / H. Fromm, U. Leuschner. – Dordrecht: Kluwer, 1996. – P. 194-202.
92. Cadranet J.F., Erlinger S., Desruenne M et al. Chronic administration of cyclosporin A induces a decrease in hepatic excretory function in man // *Dig. Dis. Sci.* – 1992. – Vol. 37. – P. 1473-1476.
93. Carey M.C. Critical tables for calculating the cholesterol saturation of native bile // *J. Lipid Res.* – 1978. – Vol. 19. – P. 945-955.
94. Carey M.C., Small D.M. Physical-chemistry of cholesterol solubility in bile. Relationship to gallstone formation and dissolution in man // *J. clin. Invest.* – 1978. – Vol. 61. – P. 998-1026.
95. Carey M.C., Cahalane M.J. Whither biliary sludge? // *Gastroenterology.* – 1988. – Vol. 95. – P. 508-523.
96. Carey M.C., Hernell O. Digestion and absorption of fat // *Semin. gastrointestinal. Dis.* – 1992. – Vol. 3. – P. 189-208.
97. Carey M.C., LaMont J.T. Cholesterol gallstone formation. 1. Physical-chemistry of bile and biliary lipid secretion // *Prog. Liver Dis.* – 1992. – Vol. 10. – P. 139-163.
98. Carey M.C. Pathogenesis of gallstones // *Amer. J. Surg.* – 1993. – Vol. 165. – P. 410-419.
99. Carey M.C., Duane W.C. Enterohepatic circulation // *The Liver, Biology and Pathobiology* / I.M. Arias,

- J.L. Boyer, N. Fausto et al. – 3rd ed. – New York: Raven Press, 1994. – P. 719-767.
100. Carey M.C. Formation and growth of cholesterol gallstones: the new synthesis // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research* / H. Fromm, U. Leuschner. – Dordrecht: Kluwer, 1996. – P. 147-175.
 101. Carey M.C. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: some radical new concepts // *New Trends in Hepatology 1996* / W. Gerok, A.S. Loginov, V.I. Pokrowskij. – Dordrecht: Kluwer, 1996. – P. 64-83.
 102. Cariati A., Cetta F., Romano P. et al. Rokitansky-Aschoff sinuses of the gallbladder can be the initial site of formation of some type of black pigment gallstones. A study by scanning electron microscopy // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110, N 4.– Abstr. 449.
 103. Cariati A., Cetta F., Romano P. et al. Black pigment microstones found within the Rokitansky-Aschoff sinuses of the gallbladder can form the pigmented center of some cholesterol stones // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110, N 4.– Abstr. 449.
 104. Carlson K. Lipoprotein fractionation // *J. clin. Pathol.* – 1973. – Vol. 26. – P. 32-37.
 105. Carulli N., Loria P., Bertolotti M. et al. Effects of acute change of bile acid pool composition on biliary lipid secretion // *J. Clin. Invest.* – 1984. – Vol. 74. – P. 614-624.
 106. Catalano M.F., Hogan W.J. Biliary motility // *Curr. Opinion Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 10. – P. 558-566.
 107. Cates J.A., Abedin M.Z., Saunders Kirkwood K.D. et al. Protein kinase C regulates prairie dog gallbladder ion transport // *Surgery*. – 1995. – Vol. 117, N 2. – P. 206-212.
 108. Cavallini A., Messa C., Mangini V. et al. Serum and bile lipids in young women with radiolucent gallstones // *Amer. J. Gastroenterology*. – 1987. – Vol. 82. – P. 1279-1282.
 109. Ceryak S., Bouscarel B., Malavolti M. et al. Effect of ursodeoxycholic bile acid on hepatic LDL metabolism in dietary hypercholesterolemic hamsters // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110, N 4.– Abstr. 1165.
 110. Cetta F., Lombardo F., Giubbolini M. et al. Multiple cholesterol stones can form by deposition of cholesterol crystals over a pigment nucleus cholesterol deposition sometimes begins within the Rokitansky-Aschoff sinuses of the gallbladder wall // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 108, N 4.– Abstr. 410.
 111. Cetta F., Lombardo F., Giubbolini M. et al. Parietal factors play a basic role in the pathogenesis of some types of black pigment gallstones // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 108, N 4.– Abstr. 411.
 112. Cetta F., Lombardo F., Giubbolini M. et al. The comet-tail artifact is the post-lithotripsy gallbladder cholesterol stone fragments due to shock-waves or concomitant intraparietal black microstones // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 108, N 4.– Abstr. 412.
 113. Cetta F., Lombardo F., Giubbolini M. et al. Activity of non-mucous proteins as pronucleating agents is greatly influenced by the gallbladder, which plays an active role in determining the number of gallstones // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110, N 4.– Abstr. 450.
 114. Cetta F., Lombardo F., Malet P.F. Black pigment gallstones with cholesterol gallstones in the same gallbladder. 13 cases in a surgical series of 1226 patients with gallbladder stones // *Dig. Dis. Sci.* – 1995. – Vol. 40, N 3. – P. 534-538.
 115. Cetta F., Cariati A., Lombardo F. et al. Intraparietal and intraluminal black pigment micronuclei sometimes resemble in shape the cast of the branched Rokitansky-Aschoff sinuses of the gallbladder wall, where they have initially formed // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110, N 4.– Abstr. 451.
 116. Cetta F., Lombardo F., Giubbolini M. et al. The importance of the comparison between the content (stone and bile) and the container, to establish whether, in patients with gallstones, the increase of pronucleating substances is already present in the hepatic bile or is, at least in part, the result of the “injurious effect” of some bile compounds on the gallbladder mucosa // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110, N 4.– Abstr. 451.
 117. Chapman B.A., Wilson I.R., Frampton C.M. et al. Prevalence of gallbladder disease in diabetes mellitus // *Dig. Dis. Sci.* – 1996. – Vol. 41. – P. 2222-2228.
 118. Chen Q., Amaral J., Oh S. et al. Gallbladder relaxation in patients with pigment and cholesterol stones // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 113. – P. 930-937.
 119. Chijiwa K., Kiyosawa R., Nakayama F. Cholesterol monomer activity correlates with nucleation time in model bile // *Clin. Chim. Acta.* – 1988. – Vol. 178. – P. 181-192.
 120. Chijiwa K., Nagai M. Interaction of bile salt monomer and cholesterol in the aqueous phase // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1989. – Vol. 1001. – P. 111-114.
 121. 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. – Vol. 270, N 2. – P. 472-477.
 122. Chijiwa K., Hirota I., Noshiro H. High vesicular cholesterol and protein in bile are associated with for-

- mation of cholesterol but not pigment gallstones // *Dig. Dis. Sci.* – 1993. – Vol. 38. – P. 161-166.
123. Chijiwa K., Makino I., Kozaki N., Tanaka M. Differences in gallbladder bile lithogenicity in patients after gastrectomy and colectomy // *Europ. Surg. Res.* – 1996. – Vol. 28, N 1. – P. 1-7.
 124. Christian J.S., Rege R.V. Methionine, but not taurine, protects against formation of canine pigment gallstones // *J. surg. Res.* – 1996. – Vol. 61, N 1. – P. 275-281.
 125. Christl S.U., Bartram H.P., Paul A. et al. Bile acid metabolism by colonic bacteria in continous culture: effects of strach and pH // *Ann. Nutr. Metabol.* – 1997. – Vol. 41. – P. 45-51.
 126. Cohen D.E., Carey M.C. Physical chemistry of biliary lipids during bile formation // *Hepatology.* – 1990. – Vol. 12. – P. 143S-148S.
 127. Cohen D.E., Fisch M.R., Carey M.C. Principles of laser light-scattering spectroscopy: applications to the physicochemical study of model and native biles // *Hepatology.* – 1990. – Vol. 12. – P. 113S-122S.
 128. Cohen D.E., Kaler E.W., Carey M.C. Cholesterol carriers in human bile: are “lamellae” involved? // *Hepatology.* – 1993. – Vol. 18. – P. 1522-1532.
 129. Conaway C.C., Schroeder R.E., Snyder N.K. Teratology evolution of methyl tertiary butyl ether in rats and mice // *J. Toxicol. Environ. Health.* – 1985. – Vol. 16. – P. 797-809.
 130. Connor W.E., Lin D.S. The intestinal absorption of dietary cholesterol by hypercholesterolemic (type II) and normocholesterolemic humans // *J. clin. Invest.* – 1974. – Vol. 53, N 4. – P. 1062-1070.
 131. Cooper A.D. Metabolic basis of cholesterol gallstone disease // *Gastroenterol. Clin. North. Amer.* – 1991. – Vol. 20. – P. 21-46.
 132. Cooper A.D. Plasma lipoprotein metabolism // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research / H. Fromm, U. Leuschner.* – Dordrecht: Kluwer, 1996. – P. 97-126.
 133. Corradini S.G., Arancia G., Calcabrini A. et al. Lamellar bodies coexist with vesicles and micelles in human gallbladder bile. Ursodeoxycholic acid prevents cholesterol crystal nucleation by increasing biliary lamellae // *J. Hepatol.* – 1995. – Vol. 22. – P. 642-657.
 134. Corradini S.G., Guardia P.D., Giovannelli L. et al. Evidence for significant biliary absorption by the gallbladder mucosa. A study in the isolated in vitro perfused human gallbladder // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 110, N 4. – Abstr. 1197.
 135. Corradini S.G., Guardia P.D., Tebala G.D. et al. Development and validation of the isolated perfused pig gallbladder system. Application in the investigation of absorptive processes by the gallbladder mucosa // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 110, N 4. – Abstr. 1196.
 136. Corradini G.S., Yamashita G., Nuutinen H. et al. Variations in pigment and carbohydrate content of gallbladder bile affect accurate quantitation of total protein when using the fluorescamine method // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 32, N 4. – P. 340-349.
 137. Corradini G.S., Ripani C., Della Guardia P. et al. 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. – Vol. 28, N 2. – P. 314-322.
 138. Corradini G.S., Yamashita G., Nuutinen H. et al. Human gallbladder mucosal function: effects on intraluminal fluid and lipid composition in health and disease // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – Vol. 43, N 2. – P. 335-343.
 139. Craven B.M. Crystal structure of cholesterol monohydrate // *Nature.* – 1976. – Vol. 260. – P. 727-729.
 140. D'Agostino H.B., van Sonnenberg E., Schteingart C.D. et al. Thin-layer chromatography to monitor cholesterol gallstone dissolution by methyl tert butyl ether // *Amer. J. Roentgenol.* – 1991. – Vol. 157. – P. 33-36.
 141. Das J.B., Poulos N.D., Ansari G.G. Biliary lipid composition and bile acid profiles during and after enteral fast of total parenteral nutrition in the rabbit // *J. pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1996. – Vol. 22, N 1. – P. 85-91.
 142. Davis R.A., Kern F.Jr., Showalter R. et al. Alterations of hepatic Na⁺/K⁺-ATPase and bile flow by estrogen P. effects on liver surface membrane lipid structure and function // *Proc. natl. Acad. Sci. USA.* – 1978. – Vol. 75. – P. 4130-4134.
 143. De la Porte P.L., Domingo N., van Wijland M. et al. Distinct immuno-localization of mucin and other biliary proteins in human cholesterol gallstones // *J. Hepatol.* – 1996. – Vol. 25, N 3. – P. 339-348.
 144. De Man F.H.A.F., de Knijff P., de Beer F. et al. Apo allele frequencies in endogenous hypertriglyceridemia // *Europ. Hearth. J.* – 1997. – Vol. 18. – Abstr. 1844.
 145. Diaz D., Bories P., Ampelas M. et al. Methyl tert-butyl ether in the endoscopic treatment of common bile duct radiolucent stones in elderly patients with nasobiliary tube // *Dig. Dis. Sci.* – 1992. – Vol. 37. – P. 97-100.
 146. Diehl A.K. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer // *JAMA.* – 1983. – Vol. 250. – P. 2323-2328.
 147. Dill J.E., Hill S., Callis J. et al. Combined endoscopic ultrasound and stimulated biliary drainage in

- cholecystitis and microlithiasis--diagnoses and outcomes // *Endoscopy*. – 1995. – Vol. 27. – P. 424-427.
148. Donald J.J., Fache J.S., Buckley A.R., Burhenne H.J. Gallbladder contractility: variation in normal subjects // *Amer. J. Roentgenol.* – 1991. – Vol. 157. – P. 753-756.
 149. Domingo N., Groschaude J., Bekaert E.D. et al. Epitope mapping of the human biliary amphiphatic, anionic polypeptide: similarity with a calcium-binding protein isolated from gallstones and bile, and immunologic cross-reactivity with apolipoprotein A-I // *J. Lipid Res.* – 1992. – Vol. 33. – P. 1419-1430.
 150. Donovan J.M., Carey M.C. Separation and quantitation of cholesterol "carriers" in human bile // *Hepatology*. – 1990. – Vol. 12. – P. 94S-105S.
 151. Dowling R.H. Gallstone prevention after successful treatment // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches* / W. Swobodnik, H. Ditschuneit, R.D. Soloway R.D. – Berlin: Springer-Verlag, 1990. – P. 217-218.
 152. Duan W.C., Hanson K.C. Role of gallbladder emptying and small bowel transit in regulation of bile acid pool size in man // *J. Lab. Clin. Med.* – 1978. – Vol. 92. – P. 859-872.
 153. Duan W.C. Stimulation of the defect of bile acid metabolism associated with cholesterol cholelithiasis by sorbitol injection in man // *J. Lab. Clin. Med.* – 1978. – Vol. 91. – P. 969-978.
 154. Duane W.C., Bone J.H.Jr. Prolongation of intestinal transit and expansion of bile acid pools by propantheline bromide // *Gastroenterology*. – 1980. – Vol. 78. – P. 226-230.
 155. Duax W.L., Wawrzak Z., Griffin J.F., Cheer C. Sterol conformation and molecular properties // *Biology of Cholesterol* / P.L. Yeagle. – Florida: CRC Press, 1988. – P. 2-18.
 156. Eder M.I., Jungst D., Meyer G. et al. Lipid peroxidation products are increased in lithogenic human gallbladder bile // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 108, N 4. – Abstr. 1061.
 157. Eder M.I., Jungst D., Reuter C. et al. Fast nucleating human gallbladder bile from patients with cholesterol stones stimulates mucin secretion by cultured human gallbladder epithelial cells // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 108, N 4. – Abstr. 1061.
 158. Eder M.I., Miquel J.F., Jungst D. et al. Reactive oxygen metabolites promote cholesterol crystal formation in model bile: role of lipid peroxidation // *Free. Radic. Biol. Med.* – 1996. – Vol. 20. – P. 743-749.
 159. Eder M.I., Paumgartner G., von Ritter C. Lipid peroxidation products in human bile induce mucin hypersecretion of dog gallbladder epithelial cells // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110, N 4. – Abstr. 1186.
 160. Edison S.A., Maier M., Kohler B. et al. Direct dissolution of gallstones with methyl tert-butyl ether by endoscopic cannulation of the gallbladder // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1993. – Vol. 88. – P. 1242-1248.
 161. Edlund Y., Zettergen L. Histopathology of the gallbladder in gallstone disease related to clinical data // *Acta chir. scand.* – 1959. – Vol. 116. – P. 450-457.
 162. Eidsvoll B.E., Adland E.A., Stiris M., Lunde O.C. Dissolution of cholesterol gallbladder stones with methyl tert-butyl ether in patients with increased surgical risk // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1993. – Vol. 28. – P. 744-748.
 163. 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. – Vol. 21. – P. 23-34.
 164. Einarsson K., Ahlberg J., Angelin B. et al. Portal venous bile acids in cholesterol gallstone disease: effect of treatment with chenodeoxycholic and cholic acids // *Hepatology*. – 1985. – Vol. 5. – P. 661-665.
 165. Einarsson K., Nilsell K., Leijd B., Angelin B. Influence of age on secretion of cholesterol and synthesis of bile acids by the liver // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 313. – P. 277-282.
 166. Ekbohm A., Hsieh C.C., Yuen J. et al. Risk of extrahepatic bile duct cancer after cholecystectomy // *Lancet*. – 1993. – Vol. 2. – P. 1262-1266.
 167. Ekbohm A., Yuen J., Adami H.O. et al. Cholecystectomy and colorectal cancer // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol. 105. – P. 142-147.
 168. Erlanger S. Bile flow // *The Liver, Biology and Pathobiology* / I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto et al. – 3rd ed. – New York: Raven Press, 1994. – P. 769-786.
 169. Esch O., Spinosa J.C., Hamilton R.L. Acute effects of topical methyl tert-butyl ether or ethyl propionate on gallbladder histology in animals: a comparison of two solvents for contact dissolution of cholesterol gallstones // *Hepatology*. – 1992. – Vol. 16. – P. 948-991.
 170. Esch O., Schteingart C.D., Pappert D. et al. Increased blood levels of methyl tert-butyl ether but not of ethyl propionate during instillation with contact gallstone dissolution agents in the pig // *Hepatology*. – 1993. – Vol. 18. – P. 373-379.
 171. Everson G.T., McKinley C., Lawson M. et al. Gallbladder function in the human female: effect of the ovulatory cycle, pregnancy, and contraceptive steroids // *Gastroenterology*. – 1982. – Vol. 82. – P. 711-719.

172. Everson G.T. Gallbladder function in gallstone disease // *Gastroenterol. Clin. North. Amer.* – 1991. – Vol. 20, N 1. – P. 85-110.
173. Ewerth S., Angelin B., Einarsson K. et al. Serum concentrations of ursodeoxycholic acid in portal venous and systemic venous blood of fasting humans as determined by isotope dilution-mass spectrometry // *Gastroenterology.* – 1985. – Vol. 88. – P. 126-133.
174. Farkkila M.A., Turunen V.M., Miettinen T.A. The role of intestinal bacteria in regulation of cholesterol metabolism // *Gastroenterology.* – 1994. – Vol. 106, N 4. – Abstr. 891.
175. Farrel G.C. Liver disease caused by drugs, anesthetics, and toxins // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management* / M. Feldman, B.F. Schar-schmidt, M.H. Sleisenger. – 6th ed. – Philadelphia: WB Saunders Company, 1998 – P. 1221-1252.
176. Fenster L.F., Lonborg R., Thirlby R.C., Traverso L.W. What symptoms does cholecystectomy cure? Insights from an outcomes measurement project and review of the literature // *Amer. J. Surg.* – 1995. – Vol. 169. – P. 533-538.
177. Feretis C.B., Malas E.G., Mansouras A.J. et al. Endoscopic transpapillary catheterization of the gallbladder followed by external shock wave lithotripsy and solvent infusion for the treatment of gallstone disease // *Gastrointest. Endoscopy.* – 1992. – Vol. 38. – P. 19-22.
178. Festi D., Frabboni R., Bazzoli F. et al. Gallbladder motility in cholesterol gallstone disease. Effect of ursodeoxycholic acid administration and gallstone dissolution // *Gastroenterology.* – 1990. – Vol. 99. – P. 1779-1785.
179. Fisher M.M., Yousef I.M. Sex differences in the bile acid composition of human bile: studies in patients with and without gallstones // *Canad. med. Assoc. J.* – 1973. – Vol. 109. – P. 190-193.
180. Fisher R.S., Stelzer F., Rock E., Malmud L.S. Altered gallbladder emptying in patients with gallstones // *Dig. Dis. Sci.* – 1982. – Vol. 27. – P. 1019-1024.
181. Fort J.M., Azpiroz F., Casellas F. et al. Bowel habit after cholecystectomy: physiological changes and clinical implications // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 111. – P. 617-622.
182. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentration without use of the preparative ultracentrifugation // *Clin. Chem.* – 1972. – Vol. 18. – P. 499-502.
183. Fromm H. Indications for oral bile acid dissolution therapy // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research* / H. Fromm, U. Leuschner. – Dordrecht: Kluwer, 1996. – P. 217-220.
184. Gallinger S., Harvey P.R.C., Petrunka C.N., Strasberg S.M. Effect of binding of ionised calcium on the in vitro nucleation of cholesterol and calcium bilirubinate in human gallbladder bile // *Gut.* – 1986. – Vol. 27. – P. 1382-1386.
185. Gallinger S., Harvey P.R., Petrunka C.N. et al. Biliary proteins and the nucleation defect in cholesterol cholelithiasis // *Gastroenterology.* – 1987. – Vol. 92. – P. 867-875.
186. Garcia M.V., Bayın D.J.E., Culebras F.J.M. et al. Hepatic metabolism of cholesterol // *Nutr. Hosp.* – 1996. – Vol. 11, N 1. – P. 37-42.
187. Gatmaitan Z.C., Leveille-Webster C.R., Arias I.M. The biology of the bile canaliculus // *The Liver, Biology and Pathobiology* / I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto et al. – 3rd ed. – New York: Raven Press, 1994. – P. 665-675.
188. Gebhard R.L., Prigge W.F., Ansel H.J. et al. The role of gallbladder emptying in gallstone formation during diet-induced rapid weight loss // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 24. – P. 544-548.
189. Gentiliani P., Romanelli R.G., Foschi M., Mazzanti R. Pathogenetic mechanism of intrahepatic cholestasis // *Fat-storing Cells and Liver Fibrosis* / C. Surrenti, A. Casini, S. Milani, M. Pinzani. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994. – P. 279-303.
190. Geraghty J.M., Goldin R.D. Liver changes associated with cholecystitis // *J. Clin. Pathol.* – 1994. – Vol. 47, N 5. – P. 457-60.
191. Gilat T., Halpern Z., Peled Y., Somjen G. Metastability of cholesterol carriers in bile and the pathogenesis of cholesterol gallstones // *Gastroenterol. Int.* – 1990. – Vol. 3. – P. 81-86.
192. Giurgiu D.I., Karam J.A., Madan A.K. et al. Apical and basolateral Ca²⁺ channels modulate cytosolic Ca²⁺ in gallbladder epithelia // *J. surg. Res.* – 1996. – Vol. 63, N 1. – P. 179-184.
193. Giurgiu D.I., Saunders Kirkwood K.D., Roslyn J.J., Abedin M.Z. Sequential changes in biliary lipids and gallbladder ion transport during gallstone formation // *Ann. Surg.* – 1997. – Vol. 225, N 4. – P. 382-390.
194. Glasinovic J.C., Valdivieso V., Covarrubias C. et al. Pregnancy and gallstones // *Pregnancy, Sex Hormones and the Liver* / H.B. Reyes, U. Leuschner, I.M. Arias. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996. – P. 267-281.
195. Glen F. Acute cholecystitis // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1976. – Vol. 143. – P. 56-61.

196. Glickerman D.J., Kim M.H., Malik R., Lee S.P. The gallbladder also secretes // *Dig. Dis. Sci.* – 1997. – Vol. 42, N 3. – P. 489-491.
197. Glickman R.M., Sabesin S.M. Lipoprotein metabolism // *The Liver, Biology and Pathobiology* / I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto et al. – 3rd ed. – New York: Raven Press, 1994. – P. 391-414.
198. Goldbohm R.A., van den Brandt P.A., van't Veer P. et al. Cholecystectomy and colorectal cancer: evidence from a cohort study on diet and cancer // *Int. J. Cancer.* – 1993. – Vol. 53. – P. 735-739.
199. Goldman G., Kahn P.J., Alon R. et al. Biliary colic treatment and acute cholecystitis prevention by prostaglandin inhibitors // *Dig. Dis. Sci.* – 1989. – Vol. 34. – P. 809-815.
200. Gollish S.H., Burnstein M.J., Ilson R.G. et al. Nucleation of cholesterol monohydrate crystals from hepatic and gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones // *Gut.* – 1993. – Vol. 24. – P. 836-844.
201. Grundy S.M., Duane W.C., Adler R.D. et al. Biliary lipids outputs in young women with cholesterol gallstones // *Metabolism.* – 1974. – Vol. 23. – P. 67-73.
202. Gustafsson U., Wang F.H., Axelson M. et al. The effect of vitamin C in high doses on plasma and biliary lipid composition in patients with cholesterol gallstones: prolongation of the nucleation time // *Europ. J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 27. – P. 387-391.
203. Gylling H., Miettinen T.A. Bile acid metabolism regulates different cholesterol absorption in apo E phenotypes // *Gastroenterology.* – 1995. – Vol. 108, N 4. – Abstr. 1077.
204. Halpern Z., Dudley M.A., Lynn M.P. et al. Vesicle aggregation in model systems of supersaturated bile: relation to crystal nucleation and lipid composition of the vesicular phase // *J. Lipid Res.* – 1986. – Vol. 27. – P. 295-306.
205. Halpern Z., Lafont H., Arad J. et al. The distribution of the biliary-anionic polypeptide fraction between cholesterol carriers in bile and its effect on nucleation // *J. Hepatol.* – 1994. – Vol. 21. – P. 979-983.
206. Hanis C.L., Ferrel R.E., Tulloch B.R., Schull W.J. Gallbladder disease epidemiology in Mexican Americans in Starr County, Texas // *Amer. J. Epidemiol.* – 1985. – Vol. 122. – P. 820-829.
207. Harvey P.R.C., Somjen G., Lichtenberg M.S. et al. Nucleation of cholesterol from vesicles isolated from bile of patients with and without cholesterol gallstones // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1987. – Vol. 921. – P. 198-204.
208. Harvey P.R.C., Strasberg S.M. Biliary proteins and their role as nucleating inhibitors/promoters // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches* / W. Swobodnik, H. Ditschuneit, R.D. Soloway. – Berlin: Springer-Verlag, 1990. – P. 55-66.
209. Harvey P.R.C., Upadhy G.A., Strasberg S.M. Immunoglobulins as nucleating proteins in the gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones // *J. Biol. Chem.* – 1991. – Vol. 266. – P. 13996-14003.
210. Hausken T., Sondena K., Svebak S. et al. Common pathogenetic mechanisms in symptomatic uncomplicated gallstone disease and functional dyspepsia: volume measurement of gallbladder and antrum using three-dimensional ultrasonography // *Dig. Dis. Sci.* – 1997. – Vol. 42. – P. 2505-2512.
211. Hay D.W., Cahalane M.J., Timofeyeva N., Carey M.C. Molecular species of lecithin's in human gallbladder biles // *J. Lipid Res.* – 1993. – Vol. 34. – P. 759-768.
212. Heaton K.W., Emmett P.M., Symes C.L., Braddon F.E.M. An explanation for gallstones in normal-weight women: slow intestinal transit // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341. – P. 8-10.
213. Hellstern A., Leuschner M., Fischer H. et al. Perkutan-transhepatische lyse von gallenblasensteinen mit methyl tert-butyl ather // *Dtsch. med. Wschr.* – 1988. – Bd 13. – S. 506-510.
214. Hellstern A., Leuschner M., Frenk H. et al. Gallstone dissolution with methyl tert butyl ether: How to avoid complications // *Gut.* – 1990. – Vol. 331. – P. 922-925.
215. Hellstern A., Rubesam D., Leuschner M. et al. Percutaneous transhepatic gallstone dissolution with methyl tert-butyl ether in complicated stone diagnosis and gallbladder anomalies // *Endoscopy.* – 1990. – Vol. 22. – P. 254-258.
216. Hellstern A., Leuschner U. Percutaneous transhepatic dissolution of gallbladder stones using methyl tert butyl ether // *Min. Invas. Ther.* – 1992. – Vol. 1. – P. 125-129.
217. Hellstern A. Indications for topical dissolution therapy // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research* / H. Fromm, U. Leuschner. – Dordrecht: Kluwer, 1996. – P. 228-235.
218. Hellstern A., Leuschner U., Benjaminov A. et al. Dissolution of gallbladder stones with methyl tert butyl ether and stone recurrence: a European survey // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – Vol. 43. – P. 911-920.
219. Hepner G.W., Hofmann A.F., Malegelada J.R. et al. Increased bacterial degradation of bile acids in cholecystectomized patients // *Gastroenterology.* – 1974. – Vol. 66. – P. 556-564.
220. 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. – Vol. 30. – P. 1161-1171.
221. Hillebrant C.G., Nyberg B., Einarsson K., Eriksson M. The effect of plasma low density lipoprotein apheresis on the hepatic secretion of biliary lipids in humans // *Gut.* – 1997. – Vol. 41, N 5. – P. 700-704.
 222. Ho K.J. Biliary electrolytes and enzymes in patients with and without gallstones // *Dig. Dis. Sci.* – 1996. – Vol. 41, N 12. – P. 2409-2416.
 223. Hofmann A.F., Schteingart C.D., van Sonnenberg E. et al. Contact dissolution of cholesterol gallstones with organic solvents // *Gastroenterol. Clin. N. Amer.* – 1991. – Vol. 20. – P. 183-199.
 224. Hofmann A.F. Bile Acids // *The Liver, Biology and Pathobiology* / I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto et al. – 3rd ed. – New York: Raven Press, 1994. – P. 677-718.
 225. Hofmann A.F. Bile secretion and the enterohepatic circulation of bile acids // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management* / M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. – 6th ed. – Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. – P. 937-948.
 226. Holan K.R., Holzbach R.T., Hermann R.E. et al. Nucleation time: a key factor in the pathogenesis of cholesterol gallstone disease // *Gastroenterology.* – 1979. – Vol. 77. – P. 611-617.
 227. Holl J., Sauerbruch T., Sackmann M. et al. Combined treatment of symptomatic gallbladder stones by extracorporeal shock-wave lithotripsy and instillation of methyl tert-butyl ether // *Dig. Dis. Sci.* – 1991. – Vol. 36. – P. 1097-1101.
 228. Holzbach R.T. Nucleation of cholesterol crystals in native bile // *Hepatology.* – 1990. – Vol. 12. – P. 155S-161S.
 229. Honda A., Yoshida T., Tanaka N. et al. Increased bile acid concentration in liver tissue with cholesterol gallstone disease // *J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 30. – P. 61-66.
 230. Hood K.A., Gleeson D., Ruppin D.C., Dowling R.H. Gallstone recurrence and its prevention: the British/Belgian gallstone Study Group's post dissolution trial // *Gut.* – 1993. – Vol. 34. – P. 1277-1288.
 231. Hopwood D., Ross P.E. Biochemical and morphological correlations in human gallbladder with reference to membrane permeability // *Microsc. Res. Tech.* – 1997. – Vol. 38, N 6. – P. 631-642.
 232. Hsu L.-Y., Nordman C.E. Phase transition and crystal structure of the 37⁰C form of cholesterol // *Science.* – 1983. – Vol. 220. – P. 604-606.
 233. Hussaini S.H., Pereira S.P., Murphy G.M., Dowling R.H. Deoxycholic acid influences cholesterol solubilization and microcrystal nucleation time in gallbladder bile // *Hepatology.* 1995. Vol. 22, N 6. – P. 1735-1744.
 234. Igimi H., Yamamoto F., Lee S.P. Gallbladder mucosal function: studies in absorption and secretion in humans and in dog gallbladder epithelium // *Amer. J. Physiol.* – 1992. – Vol. 263, N 1. – P. G69-G74.
 235. Inoue K., Fuchigami A., Higashide S. et al. Gallbladder sludge and stone formation in relation to contractile function after gastrectomy // *Ann. Surg.* – 1992. – Vol. 215. – P. 19-26.
 236. Inoue T., Mashima Y. The pathophysiological characteristics of bile from patients with gallstones: the role of prostaglandins and mucin in gallstone formation // *Jap. J. Surg.* – 1990. – Vol. 20. – P. 10-18.
 237. Isogai M., Yamaguchi A., Hori A., Nakano S. Hepatic histopathological changes in biliary pancreatitis // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 90, N. 3.– P. 449-454.
 238. Jacyna M.R., Ross P.E., Bakar M.A. et al. Characteristics of cholesterol absorption by human gallbladder: relevance to cholesterolosis // *J. clin. Pathol.* – 1987. – Vol. 40. – P. 524-529.
 239. Jacyna M.R., Ross P.E., Hopwood H., Bouchier I.A.D. Studies on the mechanism of non-visualization of diseased hyman gallbladders during oral cholecystography // *Postgrad. med. J.* – 1988. – Vol. 64. – P. 931-935.
 240. Jacyna M.R. Interactions between gallbladder bile and mucosa: relevance to gallstone formation // *Gut.* – 1990. – Vol. 31. – P. 586-570.
 241. Jakel S., Breuer N.F., Molitor B., Goebel H. Fecal neutral sterols in patients with adenomatous polyps of the colon, with colonic cancer and in cholecystectomized patients versus controls // *Falk Symposium No. 52: Trends in Bile Acid Research: Abstr. Book.* – Basel, 1988. – P. 46.
 242. Janowitz P., Swobodnik W., Wechsler J.G. et al. Results of an index-controlled combination therapy with ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acid // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches* / W. Swobodnik, H. Ditschuneit, R.D. Soloway. – Berlin: Springer-Verlag, 1990. – P. 136-145.
 243. Janowitz P., Swobodnik W., Wechsler J.G. et al. Fish oil, enriched with polyunsaturated fatty acids of the omega-3-type accelerates the nucleation time in healthy subjects // *Kin. Wschr.* – 1991. – Vol. 69. – P. 289-293.
 244. Janowitz P., Wechsler J.G., Kuhn K. et al. The relationship between serum lipids, nucleation time, and biliary lipids in patients with gallstones // *Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 70. – P. 430-436.

245. 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. – Vol. 109. – P. 582-591.
246. Johansen C., Chow W.-H., Jorgensen T. et al. Risk of colorectal cancer and other cancers in patients with gallstones // *Gut*. – 1996. – Vol. 39. – P. 439-443.
247. Johnston S., Nakeeb A., Barnes S.A. et al. Immunoglobulins in gallstone pathogenesis: a systemic or a local phenomenon? // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 108, N 4. – Abstr. 1092.
248. Johnston S.M., Fox-Talbot M.K., Martin S.A. et al. Transferrin, iron and cholesterol gallstone pathogenesis // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110, N 4. – Abstr. 460.
249. Jonas A., Hesterberg L.K., Dregler S.M. Incorporation of excess cholesterol by high-density serum lipoproteins // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1978. – Vol. 528. – P. 47-57
250. Jones D.B., Soper N.J., Brewer J.D. et al. Chronic acalculous cholecystitis: laparoscopic treatment // *Surg. Laparosc. Endosc.* – 1996. – Vol. 6. – P. 114-22.
251. Jorgensen T. Gallstones and plasma lipids in a Danish population // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 24. – P. 916-922.
252. Jungst D., Lang T., Huber P. et al. Effects of phospholipids and bile acids on cholesterol nucleation time and vesicular/micellar cholesterol in gallbladder bile of patients with cholesterol stones // *J. Lipid Res.* – 1993. – Vol. 34. – P. 1457-1464.
253. Jungst D., del Pozo R., Christoph S. et al. Quantification of biliary “sludge” in patients with cholesterol, mixed and pigment stones // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 106, N 4. – Abstr. 912.
254. Jungst D., del Pozo R., Christoph S. et al. Sedimentation of biliary sludge. Effect on composition of gallbladder bile from patients with cholesterol, mixed and pigment stones // *Scand. J. Gastroenterol.* 1996. – Vol. 31. – P. 273-278.
255. Jungst D., Fischer S., del Pozo R. et al. Deoxycholic acid: relation to cholesterol saturation, crystal observation time, mucin and total protein in bile of patients with cholesterol and pigment stones // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110, N 4. – Abstr. 1225.
256. Juvonen T., Kervinen K., Kairaluoma M.I. et al. Gallstone cholesterol content is related to apolipoprotein E polymorphism // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol. 104. – P. 1806-1813.
257. Kadman M., Klunemann C., Bohme M. et al. Inhibition by cyclosporin A of ATP-dependent transport from the hepatocyte into bile // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol. 104. – P. 1507-1514.
258. Kakis G., Phillips Mj., Yousef I.M. The respective roles of membrane cholesterol and of Na⁺/K⁺-ATP in the pathogenesis of lithocholate-induced cholestrasis // *Lab. Invest.* – 1989. – Vol. 43. – P. 73-81.
259. Kallinowski B., Theilmann L., Zimmermann R. et al. Effective treatment of cyclosporine-induced cholestasis in heart-transplanted patients treated with UDCA // *Transplantation*. – 1991. – Vol. 51. – P. 81128-81129.
260. Kam D.M., Webb P.A., Sandman G. et al. A novel 5-lipoxygenase inhibitor prevents gallstone formation in a lithogenic prairie dog model // *Amer. Surg.* – 1996. – Vol. 62. – P. 551-556.
261. Kaminski D.L., Deshpande Y., Thomas C. Effect of oral ibuprofen on formation of prostaglandin E and F by human gallbladder muscle and mucosa // *Dig. Dis. Sci.* – 1985. – Vol. 30. – P. 933-939.
262. Kaminski D.L. Arachidonic acid metabolites in hepatobiliary physiology and disease // *Gastroenterology*. – 1989. – Vol. 97. – P. 781-788.
263. Kano M., Shoda J., Irimura T. et al. Effects of long-term ursodeoxycholate administration on expression levels of secretory low-molecular-weight phospholipases A2 and mucin genes in gallbladders and biliary composition in patients with multiple cholesterol stones // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28. – P. 302-313.
264. Kardziolka R., Nilsson S., Schersten T. Prevalence of hyperlipoproteinemia in women with gallstone disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1977. – Vol. 12. – P. 353-355.
265. Kaye G.L., Summerfield J.A., McIntyre N., Dooley J.S. Methyl tert-butyl ether dissolution therapy for bile duct stones // *J. Hepatol.* – 1990. – Vol. 10. – P. 337-340.
266. Keane P., Colwell D., Berr H.P. et al. Effects of age, gender, and female sex hormones upon contractility of the human gallbladder in vitro // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1986. – Vol. 163. – P. 555-560.
267. Keates A.C., Nunes D.P., Afdhal N.H. et al. Molecular cloning of a major human gallbladder mucin: complete C-terminal sequence and genomic organization of MUC5B // *Biochem. J.* – 1997. – Vol. 324, N 1. – P. 295-303.
268. Kern F.Jr. Effects of dietary cholesterol on cholesterol and bile acid homeostasis in patients with cholesterol gallstones // *J. clin. Invest.* – 1994. – Vol. 93. – P. 1186-1194.
269. Kesaniemi Y.A., Miettinen T.A. Metabolic epidemiology of plasma cholesterol // *Ann. clin. Res.* – 1988. – Vol. 20. – P. 26-31.
270. Key P.H., Bonorris G.G., Marks J.W. et al. Biliary lipid synthesis and secretion in gallstone patients

- before and during treatment with chenodeoxycholic acid // *J. lab. clin. Med.* – 1980. – Vol. 95. – P. 816-826.
271. Kibe A., Holzbach R.T., LaRusso N.F., Mao S.J.T. Inhibition of cholesterol crystal formation by apolipoproteins in supersaturated model bile // *Science.* – 1984. – Vol. 225. – P. 514-516.
272. Kibe A., Dudley M.A., Halpern Z. et al. Factors affecting cholesterol monohydrate crystal nucleation time in model systems of supersaturated bile // *J. Lipid Res.* – 1985. – Vol. 26. – P. 1102-1111.
273. Kiyosawa R., Chijiwa K., Hirota I., Nakayama F. Possible factors affecting the cholesterol nucleation time in human bile: a filtration study // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1992. – Vol. 7. – P. 142-147.
274. Klinkspoor J.H., Kuver R., Savard C.E. et al. Model bile and bile salts accelerate mucin secretion by cultured dog gallbladder epithelial cells // *Gastroenterology.* – 1995. – Vol. 109. – P. 264-274.
275. Klueppelberg U.G., Molero X., Gaisano H.Y., Miller L.J. Neurohormonal aspects of gallbladder contractility in gallstone disease: the role of cholecystokinin // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches* / W. Swobodnik, H. Ditschuneit, R.D. Soloway. – Berlin: Springer-Verlag, 1990. – P. 67-86.
276. Koga A. Fine structure of the human gallbladder with cholesterolosis with special reference to the mechanism of lipid accumulation // *Brit. J. exp. Pathol.* – 1985. – Vol. 66. – P. 605-611.
277. Konikoff F.M., Chung D.S., Donovan J.M. et al. Filamentous, helical, and tubular microstructures during cholesterol crystallization from bile. Evidence that cholesterol does not nucleate classic monohydrate plates // *J. clin. Invest.* – 1992. – Vol. 90. – P. 1155-1160.
278. Konikoff F.M., Carey M.C. Cholesterol crystallization from a dilute bile salt-rich model bile // *J. crystal. Growth.* – 1994. – Vol. 144. – P. 79-86.
279. Kono S., Ichimiya H., Tokudome S. et al. Type of gallstones and deaths from stroke and coronary heart disease among cholecystectomized patients // *Int. J. Epidemiol.* – 1988. – Vol. 17. – P. 82-85.
280. Kono S., Kochi S., Ohya S., Wakisaka A. Gallstones, serum lipids and glucose tolerance among made officials of self-defense forces in Japan // *Dig. Dis. Sci.* – 1988. – Vol. 33. – P. 839-844.
281. Kozarsky K.F., Donahee M.H., Rigotti A. et al. Overexpression of the HDL receptor SR-BI alters plasma HDL and bile cholesterol levels // *Nature.* – 1997. – Vol. 387. – P. 414-417.
282. Krag E., Thaysen E.H. Bile acids in health and disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 216. – P. 73-81.
283. Kullak-Ublick G.-A., Paumgartner G., Berr F. Long-term effects of cholecystectomy on bile acid metabolism // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 21. – P. 41-45.
284. Kurtz W. Systemic litholysis with bile acids: ursodeoxycholic acid // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches* / W. Swobodnik, H. Ditschuneit, R.D. Soloway. – Berlin: Springer-Verlag, 1990. – P. 121-125.
285. Kwon K.S., Shin Y.W., Kim Y.S., Kim J.J. Effect of biliary deoxycholate and immunoglobulin G on the nucleation of cholesterol // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 110, N 4. – Abstr. 464.
286. Lai K.H., Peng N.J., Cheng J.S. et al. Prediction of recurrent choledocholithiasis by quantitative cholelscintigraphy in patients after endoscopic sphincterotomy // *Gastroenterology.* – 1995. – Vol. 108, N 4. – Abstr. 423.
287. Lai K.H., Peng N.J., Cheng J.S. et al. Gallbladder function and recurrent stones of the biliary tract in patients after endoscopic sphincterotomy // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 31. – P. 612-615.
288. LaMont J.T., Turner B.S., Dibenedetto D. et al. Arachidonic acid stimulates mucin secretion in prairie dog gallbladder // *Amer. J. Physiol.* – 1983. – Vol. 245. – P. G92-G98.
289. LaMont J.T., Carey M.C. Cholesterol gallstone formation. 2. Pathogenesis and pathomechanics // *Progr. Liver Dis.* – 1992. – Vol. 10. – P. 165-191.
290. LaMorte W.W., Booker M.L., Scott T.E., Williams L.F.Jr. Increases in gallbladder prostaglandin synthesis before the formation of cholesterol gallstones // *Surgery.* – 1985. – Vol. 98. – P. 445-451.
291. LaMorte W.W., LaMonte J.T., Hale W. et al. Gallbladder prostaglandin and lysophospholipids as mediators of mucin secretion during cholelithiasis // *Amer. J. Physiol.* – 1986. – Vol. 251. – P. G701-G709.
292. LaMorte W.W. Biliary motility and abnormalities associated with cholesterol cholelithiasis // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 1993. – Vol. 9. – P. 810-816.
293. LaRusso N.F., Thistle J.L. Effect of litholithic bile acids on cholesterol absorption in gallstone patients // *Gastroenterology.* – 1983. – Vol. 84. – P. 265-271.
294. Lee S.P., LaMont J.T., Carey M.C. Role of gallbladder mucus hypersecretion in the evaluation of cholesterol gallstones // *J. clin. Invest.* – 1981. – Vol. 67. – P. 1712-1723.
295. Lee S.P., Nicholls J.F. Nature and composition of biliary sludge // *Gastroenterology.* – 1986. – Vol. 90. – P. 677-686.
296. Lee S.P., Park H.Z., Madani H., Kaler E.W. Partial characterization of a nonmicellar system of chole-

- terol solubilization in bile // *Amer. J. Physiol.* – 1987. – Vol. 252. – P. G374-G384.
297. Lehman G.A., Sherman S. Motility and dismotility of the biliary tract and sphincter of Oddi // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management* / M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. – 6th ed. – Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. – P. 929-936.
 298. Lesage G.D., Schteingart C.D., Hofmann A.F. Effect of bile acid hydrophobicity on biliary transit time and intracellular mobility: a comparison of four fluorescent bile acids analogues // *Gastroenterology.* – 1994. – Vol. 106, N 4. – Abstr. 929.
 299. Leuschner U., Hellstern A., Wendt T. et al. Endoscopy of the gallbladder as control of gallstone therapy with methyl tert-butyl ether // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1987. – Vol. 83. – P. 169-172.
 300. Leuschner U., Rothe W., Klicic X. et al. Methyl tert-butyl ether treatment of cholesterol stones: toxicity and dissolution of stone debris // *Gastroenterology.* – 1987. – Vol. 92. – P. 1750.
 301. Leuschner U., Hellstern A. Perkutan-transhepatische litholyse mit methyl-tert-butyl-ather // *Internist.* – 1988. – Bd 12. – S. 788-791.
 302. Leuschner U., Hellstern A., Schmidt A. et al. Gallstone dissolution with methyl tert-butyl ether in 120 patients: efficacy and safety // *Dig. Dis. Sci.* – 1991. – Vol. 36. – P. 193-199.
 303. Leuschner U., Hellstern A., Ansell A. et al. Manual and automatic gallstone dissolution with methyl tert-butyl ether // *Dig. Dis. Sci.* – 1994. – Vol. 39. – P. 1302-1308.
 304. Levy P.F., Smith B.F., LaMont J.T. Human gallbladder mucin accelerates nucleation of cholesterol in artificial bile // *Gastroenterology.* – 1984. – Vol. 87. – P. 270-275.
 305. Lichtenberg D., Ragimova S., Bor A. et al. Stability of mixed micellar systems made by solubilizing phosphatidylcholine-cholesterol vesicles by bile salts // *Hepatology.* – 1990. – Vol. 12. – P. 149S-154S.
 306. Liddle R.A., Goldstein R.B., Saxton J. Gallstone formation during weight reduction dieting // *Arch. internat. Med.* – 1989. – Vol. 149. – P. 1750-1753.
 307. Lim A.G., Ahmed H.A., Jazrawi R.P., Northfield T.C. Hydrophobic bile acid damage to human hepatocyte mitochondria and protective effects of ursodeoxycholic acid // *Gastroenterology.* – 1994. – Vol. 106, N 4. – Abstr. 931.
 308. Lin D.S., Connor W.E. The long term effects of dietary cholesterol upon the plasma lipids, lipoproteins, cholesterol absorption and sterol balance in man: the demonstration of feedback inhibition of cholesterol biosynthesis and increased bile acid excretion // *J. Lipid Res.* – 1980. – Vol. 21. – P. 1042-1052.
 309. Lin X.Z., Chou T.C., Lin P.W. et al. Chemical dissolution of gallstones in Taiwan: an in vitro study // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1994. – Vol. 9. – P. 143-147.
 310. Lindbland L., Lundholm K., Schersten T. Influence of cholic and chenodeoxycholic acid on biliary cholesterol secretion in man // *Europ. J. clin. Invest.* – 1977. – Vol. 7. – P. 383-388.
 311. Linos D., Beard C.M., O'Fallon W.M. et al. Cholecystectomy and carcinoma of the colon // *Lancet.* – 1981. – Vol. 2. – P. 379-386.
 312. Loomis C.R., Shipley G.G., Small D.M. The phase behavior of hydrated cholesterol // *J. Lipid Res.* – 1979. – Vol. 20. – P. 525-535.
 313. Low-Beer T.S., Pomare E.W. Can colonic bacterial metabolites predispose to cholesterol gallstones // *Brit. Med. J.* – 1995. – Vol. 22. – P. 438-440.
 314. Lowenfels A.B., Lindstrom C.G., Conway H.M., Hastings P.R. Gallstones and risk of gallbladder cancer // *J. natl. Cancer Inst.* – 1985. – Vol. 75. – P. 77-83.
 315. Lowenfels A.B., Walker A.M., Althaus D.P. et al. Gallstone growth, size, and risk of gallbladder cancer: An interracial study // *Int. J. Epidemiol.* – 1989. – Vol. 18. – P. 50-57.
 316. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // *J. biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193. – P. 265-275.
 317. Lu D.S.K., Ho C.S., Allen L.C. Gallstone dissolution in methyl tert-butyl ether after mechanical fragmentation: in vitro study // *Amer. J. Roentgenol.* – 1990. – Vol. 155. – P. 67-72.
 318. Luman W., Adams W.H., Nixon S.N. et al. Incidence of persistent symptoms after laparoscopic cholecystectomy: a prospective study // *Gut.* – 1996. – Vol. 39. – P. 863-866.
 319. 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. – Vol. 93. – P. 1104-1115.
 320. 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. – Vol. 28. – P. 1281-1295.
 321. Malet P.F., Deng S.-Q., Soloway R.D. Gallbladder mucin and cholesterol and pigment gallstone formation in hamsters // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 24. – P. 1055-1060.

322. Marcus S.N., Heaton K.W. Deoxycholic acid and the pathogenesis of gallstones // *Gut*. – 1988. – Vol. 29. – P. 522-533.
323. Maringhini A., Marceno M.P., Lanzarone F. Sludge and stones in gallbladder after pregnancy: prevalence and risk factors // *J. Hepatol.* – 1987. – Vol. 5. – P. 218-223.
324. Maringhini A., Ciambra M., Barcelliere P. et al. Sludge, stones and pregnancy // *Gastroenterology*. – 1988. – Vol. 95. – P. 1160-1161.
325. Marks J.W., Bonorris G.G., Schoenfield L.J. Effects of ursodiol or ibuprofen on the composition of bile and contraction of the gallbladder during rapid loss of weight // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 106, N 4. – Abstr. 349.
326. Marks J.W., Oei M.L., Bonorris G.G., Judd H.L. Association of rapid cholesterol nucleation with elevated biliary cholesterol saturation, arachidonic acid, prostaglandin E₂ and glycoproteins in postmenopausal women // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110, N 4. – Abstr. 469.
327. Martinez P.C., Carballo F., Horcajo P. et al. Prevalence and associated factors for gallstone disease: results of a population survey in Spain // *J. clin. Epidemiol.* – 1997. – Vol. 50. – P. 1347-1355.
328. Marzio L., Innocenti P., Genovesi N. et al. Role of oral cholecystography, real-time ultrasound, and CT in evolution of gallstones and gallbladder function // *Gastrointest. Radiol.* – 1992. – Vol. 17. – P. 257-261.
329. 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. – Vol. 10. – P. 325-332.
330. Maurer K.R., Everhart J.E., Knowler W.C. et al. Risk factors for gallstone disease in the Hispanic populations of the United States // *Amer. J. Epidemiol.* – 1990. – Vol. 131. – P. 836-844.
331. McCuskey R.S. The hepatic microvascular system // *The Liver, Biology and Pathobiology* / I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto et al. – 3rd ed. – New York: Raven Press, 1994. – P. 1089-1106.
332. Mendez S.N., Cardenas V.R., Ponciano R.G., Uribe M. Pathophysiology of cholesterol gallstone disease // *Arch. med. Res.* – 1996. – Vol. 27. – P. 433-441.
333. Meier P.J. Regulation of bile acid carrier expression in normal and diseased liver // *Bile Acids in Hepabiliary Diseases: Basic Research and Clinical Application* / G. Paumgartner, A. Stiehl, W. Gerok. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1997. – P. 95-103.
334. Meng L.J., Reyes H., Palma J. et al. Progesterone metabolism in normal human pregnancy and in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Pregnancy, Sex Hormones and the Liver* / H.B. Reyes, U. Leuschner, I.M. Arias. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996. – P. 91-100.
335. Meng L.J., Reyes H., Palma J. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on conjugated bile acids and progesterone metabolites in serum and urine of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol. 27. – P. 1029-1040.
336. Meng L.J., Reyes H., Palma J. et al. Progesterone metabolites and bile acids in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: effect of ursodeoxycholic acid therapy // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 26. – P. 1573-1579.
337. Miettinen T.A., Kesäniemi Y.A. Cholesterol absorption: regulation of cholesterol synthesis and elimination and within-population variations of serum cholesterol levels // *Amer. J. clin. Nutr.* – 1989. – Vol. 49. – P. 629-635.
338. Miettinen T.A., Kesäniemi Y.A. Cholesterol absorption regulates cholesterol metabolism and within-population variation of serum cholesterol // *Hyperlipid. Atheroscler.* – 1989. – Vol. 6. – P. 73-82.
339. Miettinen T.E., Kesäniemi Y.A., Gylling H. et al. Noncholesterol sterols in bile and stones of patients with cholesterol and pigment stones // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 23, N 2. – P. 274-280.
340. Miller L.J., Holicky E.L., Ulrich C.D., Wieben E.D. Abnormal processing of the human cholecystokinin receptor gene in association with gallstones and obesity // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 109. – P. 1375-1380.
341. Minetoma T., Sakata R., Veno T. et al. Relationship between contractility and muscular fibrosis in gallbladder of patients with cholesterol gallstones – immunohistochemical analysis // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 106, N 4. – Abstr. 944.
342. Miquel J.F., Rigotti A., Rojas E. et al. Isolation and purification of human biliary vesicles with potent cholesterol-nucleation-promoting activity // *Clin. Sci.* – 1992. – Vol. 82. – P. 175-180.
343. Miquel J.F., Nunez L., Amigo L. et al. Cholesterol saturation but not proteins is the key determinant of bile lithogenicity in patients with cholesterol gallstones // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110, N 4. – Abstr. 470.
344. Miquel J.F., Robledo M., Pimentel F. et al. Mechanisms involved in the reduction of the lithogenicity of bile from cholesterol gallstone patients mediated by ursodeoxycholic acid // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110, N 4. – Abstr. 471.

345. Mims M.P., Morrisett J.D. The role of cholesterol and cholesteryl ester in the structure, dynamics, and metabolism of plasma lipoproteins // *Biology of Cholesterol* / P.L. Yeagle. – Florida: CRC Press, 1988. – P. 72-94.
346. Mohr G.C., Kritz-Silverstein D., Barrett-Connor E. Plasma lipids and gallbladder disease // *Amer. J. Epidemiol.* – 1991. – Vol. 134. – P. 78-85.
347. Moser A.J., Abedin M.Z., Giurgiu D.I., Roslyn J.J. Octreotide promotes gallbladder absorption in prairie dogs: a potential cause of gallstones // *Gastroenterology.* – 1995. – Vol. 108, N 5. – P. 1547-1555.
348. Moser A.J., Abedin M.Z., Cates J.A. et al. Converting gallbladder absorption to secretion: the role of intracellular calcium // *Surgery.* – 1996. – Vol. 119, N 4. – P. 410-416.
349. Moser A.J., Karam J.A., Giurgiu D.I. et al. Elevated biliary calmodulin during gallstone formation: the role of bile acids // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – Vol. 43, N 1. – P. 170-177.
350. Muhrbeck O., Wang F.H., Bjerkhem I. et al. Circulating markers for biosynthesis of cholesterol and bile acids are not depressed in asymptomatic gallstone subjects // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol. 27. – P. 150-155.
351. Mulvihill S.J. Surgical management of gallstone disease and postoperative complications // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management* / M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. – 6th ed. – Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. – P. 973-984.
352. Naccarato R., Floreani A. Rationale for the use of ademetionine (SAME) in chronic cholestatic liver disease // *Fat-storing Cells and Liver Fibrosis* / C. Surrenti, A. Casini, S. Milani, M. Pinzani. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994. – P. 322-329.
353. Nakano K., Chijiwa K. Reduced cholesterol metastability of hepatic bile and its further declination of gallbladder bile in cholesterol gallstone patients // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 102, N 4. – Abstr. 325.
354. Neiderhiser D.H., Harmon C.K., Roth H.P. Absorption of cholesterol by the gallbladder // *J. Lipid Res.* – 1976. – Vol. 17. – P. 117-124.
355. Nelson P.E., Moyer T.P., Thistle J.L. Gallstone dissolution in vitro using methyl tert-butyl ether: radiologic selection criteria // *Gastroenterology.* – 1990. – Vol. 98. – P. 1280-1283.
356. Nelson P.E., Moyer T.P., Thistle J.L. Dissolution of calcium bilirubinate and calcium carbonate debris remaining after methyl tert-butyl ether dissolution of cholesterol gallstones // *Gastroenterology.* – 1990. – Vol. 98. – P. 1345-1350.
357. Neoptolemos J.P., Hall C., O'Connort H.J.O. et al. Methyl tert-butyl ether for treating bile duct stones: the British experience // *Brit. J. Surg.* – 1990. – Vol. 77. – P. 32-35.
358. Nervi F.O., Covarrubias C.F., Valdivieso V.D. et al. Hepatic cholesterologenesis in Chileans with cholesterol gallstone disease. Evidence for sex differences in the regulation of hepatic cholesterol metabolism // *Gastroenterology.* – 1981. – Vol. 80. – P. 539-545.
359. Neubrand M., Holl J., Sackmann M. et al. Combination of extracorporeal shock-wave lithotripsy and dissolution of gallbladder stones with methyl tert-butyl ether: a randomized study // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 19. – P. 133-137.
360. Newman C.B., Melmed S., Snyder P.J. et al. Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients – a clinical research center study // *J. clin. endocrinol. Metabol.* – 1995. – Vol. 80, N 9. – P. 2768-2775.
361. Nilsell K. Biliary lipid metabolism in gallstone disease and during gallstone dissolution treatment. – Stockholm, Repro-Print AB, 1985. – 105 p.
362. Nilsell K., Angelin B., Liljeqvist L., Einarsson K. Biliary lipid output and bile acid kinetics in cholesterol gallstone disease. Evidence for an increased hepatic secretion of cholesterol in Swedish patients // *Gastroenterology.* – 1985. – Vol. 89. – P. 287-293.
363. Nilsson B., Friman S., Thune A. et al. Inflammation reduces mucosal secretion of hydrogen ions and impairs concentrating function and luminal acidification in feline gallbladder // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 30, N 10. – P. 1021-1026.
364. Nomura A.M.Y., Stemmermann G.T., Heibrun L.K., Kagan A. Cholecystectomy, serum cholesterol, and colon cancer // *JAMA.* – 1982. – Vol. 247. – P. 2100-2107.
365. Nomura H., Kashiwagi S., Hayashi J. et al. Prevalence of gallstone disease in a general population of Okinawa, Japan // *Amer. J. Epidemiol.* – 1988. – Vol. 128. – P. 598-605.
366. Northfield T.C., Hofmann A.F. Biliary lipids output during three meals and an overnight fast. I. Relationship to bile acid pool size and cholesterol saturation of bile in gallstone and control subjects // *Gut.* 1975. – Vol. 16. – P. 1-11.
367. Northfield T.C., Jazrawi R.P. Intermittent bile acid therapy as an alternative therapeutic strategy // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches* / W. Swobodnik, H. Ditschuneit,

- R.D. Soloway. – Berlin: Springer-Verlag, 1990. – P. 239-248.
368. Northfield T.C., Petroni M.L., Lanzini A., Heaton K.W. Natural history of recurrent gallstones: implications for retreatment // *Falk Symposium No. 58: Bile acids as therapeutic agents: Abstr. Book.* Freiburg, 1990. – Abstr. 41.
369. Noshiro H., Chijiwa K., Hirota I. Activity of cholesterol in human gallbladder bile in relation to nucleation of cholesterol monohydrate crystals // *Clin. Chim. Acta.* – 1992. – Vol. 205. – P. 167-179.
370. Noshiro H., Chijiwa K., Makino I. et al. Deoxycholic acid in gallbladder bile does not account for the shortened nucleation time in patients with cholesterol gallstones // *Gut.* – 1995. – Vol. 36, N 1. – P. 121-125.
371. Nunez L., Amigo L., Miquel J.F. et al. Role of biliary immunoglobulins on cholesterol gallstone disease: marked increase of IgG in gallbladder bile of gallstone patients // *Gastroenterology.* – 1995. – Vol. 108, N 4. – Abstr. 1135.
372. Nunez L., Amigo L., Mingrone G. et al. Biliary aminopeptidase-N and the cholesterol crystallization defect in cholelithiasis // *Gut.* – 1995. – Vol. 37, N 3. – P. 422-426.
373. Nuutinen H., Abei M., Schwarzendrube J. et al. Biliary alpha 1-acid glycoprotein concentrations in gallstone-free controls and in patients with multiple or solitary cholesterol gallstones // *Dig. Dis. Sci.* – 1995. – Vol. 40, N 8. – P. 1786-1791.
374. Nuutinen H., Corradini S.G., Jungst D. et al. Correlation between biliary alpha 1-acid glycoprotein concentration and cholesterol crystal nucleation time in gallstone disease // *Dig. Dis. Sci.* – 1995. – Vol. 40, N 6. – P. 1174-1178.
375. O'Donnell L.D., Heaton K.W. Recurrence and re-recurrence of gallstones after medical dissolution: A long-term follow up // *Gut.* – 1988. – Vol. 29. – P. 655-658.
376. Ohya T., Schwarzendrube J., Busch N. et al. Isolation of a human biliary glycoprotein inhibitor of cholesterol crystallization // *Gastroenterology.* – 1993. – Vol. 104. – P. 527-538.
377. Okido M., Shiimizu S., Ostrow J.D., Nakayama F. Isolation of a calcium-regulatory protein from black pigment gallstones: Similarity with a protein from cholesterol gallstones // *Hepatology.* – 1992. – Vol. 15. – P. 1079-1085.
378. O'Leary D.P., Murray F.E., Turnea B.S., LaMont J.T. Bile salts stimulate glycoprotein release by Guinea pig gallbladder in vitro // *Hepatology.* – 1991. – Vol. 13. – P. 957-961.
379. O'Leary D.P. Artificial bile inhibits bile salt-induced gallbladder glycoprotein release in vitro // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 19. – P. 771-774.
380. Ostrow J.D. Absorption by the gallbladder of bile salts, sulfobromophthalein and iodipamide // *J. lab. clin. Med.* – 1969. – Vol. 74. – P. 482-492.
381. Ostrow J.D., Celic L., Mukerjee P. Molecular and micellar interactions in the stable and metastable solubilization of unconjugated bilirubin by bile salts // *J. Lipid Res.* – 1988. – Vol. 29. – P. 335-348.
382. Ostrow J.D. APF/CBP, an anionic polypeptide in bile and gallstones that may regulate calcium salt and cholesterol precipitation from bile // *Hepatology.* – 1992. – Vol. 16. – P. 1493-1496.
383. Palasciano G., Portincasa P., Vinciguerra V. et al. Gallstone prevalence and gallbladder volume in children and adolescents: an epidemiological ultrasonographic survey and relationship to body mass index // *Gastroenterology.* – 1989. – Vol. 84. – P. 1378-1382.
384. Pauletzki J., Holl J., Sackmann M. et al. Gallstone recurrence after direct contact dissolution with methyl tert-butyl ether // *Dig. Dis. Sci.* – 1995. – Vol. 40, N 8. – P. 1775-1781.
385. Pauletzki J., Althaus R., Holl J. et al. Gallbladder emptying and gallstone formation: a prospective study on gallstone recurrence // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 111. – P. 765-771.
386. Paumgartner G., Sackmann M., Holl J., Sauerbruch T. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of gallstones // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches* / W. Swobodnik, H. Ditschuneit, R.D. Soloway R.D. – Berlin: Springer-Verlag, 1990. – P. 161-164.
387. Paumgartner G., Pauletzki J., Sackmann M. Ursodeoxycholic acid treatment of cholesterol gallstone disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 204. – P. 27-31.
388. Paumgartner G., Beuers U. Bile acids and the liver // *Fat-storing Cells and Liver Fibrosis* / C. Surrenti, A. Casini, S. Milani, M. Pinzani. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994. – P. 330-339.
389. Paumgartner G. Therapeutic options and choice of appropriate treatment // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research* / H. Fromm, U. Leuschner. – Dordrecht: Kluwer, 1996. – P. 205-210.
390. Paumgartner G. Nonsurgical management of gallstone disease // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management* / M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. – 6th ed. – Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. – P. 984-993.
391. Pein C.J., Petersen B.T., Williams H.J. et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy and methyl tert-butyl ether for partially calcified gallstones // *Gastroenterology.* – 1989. – Vol. 97. – P. 1229-1235.

392. Peled Y., Halpern Z., Eitan B. et al. Biliary micellar cholesterol nucleates via the vesicular pathway // *Bichim. Biophys. Acta.* – 1989. – Vol. 1003. – P. 246-249.
393. Pereira S.P., Ellul J.P., Keightley A. et al. Percutaneous cholecystolithotomy: risks, benefits, and long-term outcome // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 30. – P. 484-488.
394. Peterseim D.S., Pappas T.N., Meyers C.H. et al. Management of biliary complications after heart transplantation // *J. Heart Lung Transplant.* – 1995. – Vol. 14. – P. 623-31.
395. Petitti D.B., Friedman G.D., Klatsky A.L. Association of history of gallbladder disease with a reduced concentration of high-density-lipoprotein cholesterol // *N. Engl. J. Med.* – 1981. – Vol. 304. – P. 1396-1398.
396. Petroni M.L., Jazrawi R.P., Zuin M. et al. Intermittent bile acid therapy for recurrent cholesterol gallstones: a 5-year prospective multicenter trial // *Falk Symposium No. 68: Bile acids and Hepatobiliary system: Abstr. Book.* – Freiburg, 1992. – P. 101-102.
397. Petroni M.L., Jazrawi R.P., Lanzini A. et al. Repeated bile acid therapy for the long-term management of cholesterol gallstones // *J. Hepatol.* – 1996. – Vol. 25. – P. 719-724.
398. Persson G.E. Expectant management of patients with gallbladder stones diagnosed at planned investigation. A prospective 5- to 7-year follow-up study of 153 patients // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 31. – P. 191-199.
399. Podda M., Zuin M., Petroni M.L. et al. Combination therapy of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches / W. Swobodnik, H. Ditschuneit, R.D. Soloway.* – Berlin: Springer-Verlag, 1990. – P. 127-133.
400. Ponz de Leon M., Murphy G.M., Dowling R.H. Physiological factors influencing serum bile acid levels // *Gut.* – 1978. – Vol. 19. – P. 32-39.
401. Ponz de Leon M., Carulli N. The influence of bile acid pool composition on the regulation of cholesterol absorption // *Bile Acids and Lipids / G. Paumgartner, A. Stiehl, W. Gerok.* – London: MTP Press, 1981. – P. 133-140.
402. Popovic O., Mivolic V., Kostic K. et al. Bile acid-mediated postcholecystectomy diarrhea // *Gastroenterol. Inter.* – 1988. – Vol. 1. – Abstr. 790.
403. Potter G.D. Bile acid diarrhea // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – Vol. 16. – P. 118-124.
404. Portincasa P., van de Meeberg P., van Erpecum K.J. et al. An update on the pathogenesis and treatment of cholesterol gallstones // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 223. – P. 60-69.
405. Portincasa P., di Ciaula A., Palmieri V. et al. Impaired gallbladder and gastric motility and pathological gastroesophageal reflux in gallstone patients // *Europ. J. clin. Invest.* – 1997. – Vol. 27. – P. 653-661.
406. Portincasa P., van Erpecum K.J., Van Berge Henegouwen G.P. Cholesterol crystallisation in bile // *Gut.* – 1997. – Vol. 41. – P. 138-141.
407. Price P., Hartranft T.H. New trends in the treatment of calculus disease of the biliary tract // *J. Amer. Board. Fam. Pract.* – 1995. – Vol. 8, N 1. – P. 22-28.
408. Prystowsky J.B., Rege R.V. The inflammatory effects of crystalline cholesterol monohydrate in the guinea pig gallbladder in vivo // *Surgery.* – 1998. – Vol. 123, N 3. – P. 258-263.
409. Quigley E.M., Marsh M., Shaffer J.L. et al. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition // *Geriatr. Nurs. Home. Care.* – 1993. – Vol. 104. – P. 286-301.
410. Raine P.A.M., Gunn A.A. Acute cholecystitis // *Brit. J. Surg.* – 1975. – Vol. 62. – P. 697-704.
411. Redinger R.N. The effect of loss of gallbladder function on biliary lipid composition in subjects with cholesterol gallstones // *Gastroenterology.* – 1986. – Vol. 71. – P. 470-474.
412. Rege R.V., Prystowsky J.B. Crystalline cholesterol reduces sodium transport in guinea pig gallbladder: an inflammatory response? // *Gastroenterology.* – 1994. – Vol. 106, N 4. – Abstr. 968.
413. Rege R.V., Nahrwold D.L., Moore E.W. Absorption of biliary calcium from the canine gallbladder: protection against the formation of calcium containing gallstones // *J. lab. clin. Med.* – 1987. – Vol. 110, N 4. – P. 381-386.
414. Rege R.V., Prystowsky J.B. Inflammatory properties of bile from dogs with pigment gallstones // *Amer. J. Surg.* – 1996. – Vol. 171, N 1. – P. 197-201.
415. Rege R.V., Prystowsky J.B., Moore E.W. Prostaglandins do not mediate mucus hypersecretion accompanying canine pigment gallstones // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 110, N 4. – Abstr. 1303.
416. Rege R.V., Prystowsky J.B., Moore E.W. Interleukins mediate the inflammatory response in gallbladder // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 110, N 4. – Abstr. 1303.
417. Rege R.V., Prystowsky J.B. Inflammation and a thickened mucus layer in mice with cholesterol gallstones // *J. surg. Res.* – 1998. – Vol. 74. – P. 81-85.
418. Reichen J., Simon F.R. Cholestasis // *The liver, Biology and Pathobiology / I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto et al.* – 3rd ed. – New York: Raven Press, 1994. – P. 1291-1326.
419. Reihner E., Angelin B., Rudling M. et al. Regulation of hepatic cholesterol metabolism in humans:

- stimulatory effects of cholestyramine on HMG-CoA reductase activity and low density lipoprotein receptor expression in gallstone patients // *J. Lipid Res.* – 1990. – Vol. 31. – P. 2219-2226.
420. Reihner E., Angelin B., Bjorkhem I., Einarsson K. Hepatic cholesterol metabolism in cholesterol gallstone disease // *J. Lipid Res.* – 1991. – Vol. 32. – P. 469-475.
421. Reuben A., Maton P.N., Murphy G.M., Dowling R.H. Bile lipid secretion in obese and non-obese individuals with and without gallstones // *Clin. Sci.* – 1985. – Vol. 69. – P. 71-79.
422. Ribeiro L.C., Correia A.P., Contente L.F., de Moura M.C. An aggressive protocol of ESWL and dissolution therapy of gallbladder stones // *Hepatogastroenterology.* – 1995. – Vol. 42. – P. 259-264.
423. Rintala R.J., Lindahl H., Pohjavuori M. Total parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical neonates may be reversed by intravenous cholecystokinin: a preliminary report // *J. pediatr. Surg.* – 1995. – Vol. 30. – P. 827-830.
424. Roda E. Changes of biliary lipid secretion and bile acid pool size in pathogenesis of cholesterol gallstones // *Falk Symposium No. 84: Bile Acids-Cholestasis-Gallstones - Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research: Abstr. Book.* – Berlin, 1995. – Abstr. 26.
425. Roda E., Cipolla A., Bazzoli F. et al. Modifications in biliary lipid secretion and bile acid kinetics in the pathogenesis of cholesterol gallstones // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research / H. Fromm, U. Leuschner.* – Dordrecht: Kluwer, 1996. – P. 176-179.
426. Roda A., Piazza F., Baraldini M. et al. Taurohyodeoxycholic acid protects against taurochenodeoxycholic acid-induced cholestasis in the rat // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 27. – P. 520-525.
427. Rollan A., Loyola G., Covarrubias C. et al. Apolipoprotein E (apo E) polymorphism in patients with gallstones // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 102, N 4. – Abstr. 875.
428. Roslyn J.J., Den Bensten L., Thompson J.E., Cohen K. Chronic cholelithiasis and decreased bile salt pool size: cause or effect? // *Amer. J. Surg.* – 1980. – Vol. 139. – P. 119-124.
429. Roslyn J.J., Den Bensten L., Thompson J.E.Jr. et al. Roles of lithogenic bile and cystic duct occlusion in the pathogenesis of acute cholecystitis // *Amer. J. Surg.* – 1980. – Vol. 140. – P. 126-130.
430. Roslyn J.J., Doty J., Pitt H.A. et al. Enhanced gallbladder absorption during gallstone formation: the roles of cholesterol saturated bile and gallbladder stasis // *Amer. J. med. Sci.* – 1986. – Vol. 292, N 2. – P. 75-80.
431. Roslyn J.J., Conter R.L., DenBasten L. Altered gallbladder concentration of biliary lipids during early cholesterol gallstone formation // *Dig. Dis. Sci.* – 1987. – Vol. 32, N 6. – P. 609-614.
432. Ross P.E., Butt A.N., Gallacher C. Cholesterol absorption by the gallbladder // *J. clin. Pathol.* – 1990. – Vol. 43. – P. 572-575.
433. Sackmann M., Ippisch E., Sauerbruch T. et al. Early gallstone recurrence rate after successful shock-wave therapy // *Gastroenterology.* – 1990. – Vol. 98. – P. 392-396.
434. Sackmann M., Koelbl R., Pauletzki J. et al. Simvastatin added to ursodeoxycholic acid does not enhance disappearance of gallstone fragments after shock wave therapy // *Z. Gastroenterol.* – 1995. – Bd 33, N 10. – S. 585-589.
435. Sahlin S., Danielsson A., Angelin B. et al. Mucin in gallbladder bile of gallstone patients: influence of treatment with chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid // *Gut.* – 1988. – Vol. 29. – P. 1506-1510.
436. Sahlin S., Ahlberg J., Einarsson K. et al. Quantitative ultrastructural studies of gallbladder epithelium in gallstone free subjects and patients with gallstones // *Gut.* – 1990. – Vol. 31. – P. 100-105.
437. Sahlin S., Ahlberg J., Reihner E. et al. Cholesterol metabolism in human gallbladder mucosa: relationship to cholesterol gallstone disease and effects of CDCA and UDCA treatment // *Hepatology.* – 1992. – Vol. 16. – P. 320-326.
438. Sahlin S., Stahlberg D., Einarsson K. Cholesterol metabolism in liver and gallbladder mucosa of patients with cholesterosis // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 21. – P. 1269-1275.
439. Sahlin S. Total protein content of human gallbladder bile: relation to cholesterol gallstone disease and effects of treatment with bile acids and aspirin // *Europ. J. Surg.* – 1996. – Vol. 162. – P. 463-469.
440. Salen G., Nicolau G., Shafer S., Mosbach E.H. Hepatic cholesterol metabolism in patients with gallstones // *Gastroenterology.* – 1975. – Vol. 69. – P. 676-684.
441. Salvioli G., Lugli R., Pradelli J. Cholesterol absorption and sterol balance in normal subjects receiving dietary fiber or ursodeoxycholic acid // *Dig. Dis. Sci.* – 1985. – Vol. 30, N 4. – P. 301-307.
442. Salvioli G., Lugli R., Pellati M. Nucleation and aggregation of cholesterol crystals in the early phase of gallstone genesis // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches / W. Swobodnik, H. Ditschuneit, R.D. Soloway.* – Berlin: Springer-Verlag, 1990. – P. 11-25.
443. Sama C., LaRusso N.F. Effect of deoxycholic, chenodeoxycholic, and cholic acids on intestinal absorption in humans // *Mayo Clin. Proc.* – 1982. – Vol. 57. – P. 44-50.
444. 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. – Vol. 82. – P. 515-525.
445. Sama C., Malavolti M., Morsellii-Labate et al. Indications for expectant management // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research* / H. Fromm, U. Leuschner. – Dordrecht: Kluwer, 1996. – P. 211-216.
446. Sanabria J.R., Upadhy A., Mullen B. et al. Effect of deoxycholate on immunoglobulin G concentration in bile: studies in humans and pigs // *Hepatology*. – 1995. – Vol. 21, N 1. – P. 215-222.
447. Sand J., Pakkala S., Nordback I. Twenty to thirty year follow-up after cholecystectomy // *Hepatogastroenterology*. – 1996. – Vol. 43, N 9. – P. 534-537.
448. Sandor J., Sandor A., Zaborszky A. et al. Why laparoscopic cholecystectomy today? // *Surg. Today*. – 1996. – Vol. 26. – P. 556-60.
449. Sauerbruch T. Indications for shock-wave lithotripsy // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research* / H. Fromm, U. Leuschner. – Dordrecht: Kluwer, 1996. – P. 221-224.
450. Scholmerich J., Baumgartner U., Miyai K. et al. Tauroursodeoxycholate prevents tauroolithocholate-induced cholestasis and toxicity in rat liver // *J. Hepatol.* – 1990. – Vol. 10. – P. 280-283.
451. Schottenfeld D., Swinawer S.J. Cholecystectomy and colorectal cancer // *Gastroenterology*. – 1983. – Vol. 85. – P. 966-971.
452. Schriever A.J., Simon F.R. Estrogen-induced cholestasis: clues to pathogenesis and treatment // *Hepatology*. – 1983. – Vol. 3. – P. 607-613.
453. Schriever C.E., Jungst D. Association between cholesterol-phospholipid vesicles and cholesterol crystals in human gallbladder bile // *Hepatology*. – 1989. – Vol. 9. – P. 541-546.
454. Schwartz C.C., Berman M., Vlahcevic Z.R. et al. Multicompartment analysis of cholesterol metabolism in man: characterization of the hepatic bile acid and biliary cholesterol precursor sites // *J. clin. Invest.* – 1978. – Vol. 61. – P. 408-423.
455. Schwartz C.C., Halloran L.G., Vlahcevic Z.R. et al. High and low density lipoprotein metabolism in man: preferential utilization of free cholesterol from HDL for biliary cholesterol secretion in man // *Science*. – 1978. – Vol. 200. – P. 62-64.
456. Schwesinger W.H., Diehl A.K. Changing indications for laparoscopic cholecystectomy. Stones without symptoms and symptoms without stones // *Surg. Clin. N. Amer.* – 1996. – Vol. 76. – P. 493-504.
457. Scragg R.K.R., Calvert G.D., Oliver J.R. Plasma lipids and insulin in gallstone disease: a case-control study // *Brit. med. J.* – 1984. – Vol. 289. – P. 521-525.
458. Secknus R., Yamashita G., Corradini G.S. et al. Purification and characterization of a novel human 15 kd cholesterol crystallization inhibitor protein in bile // *J. Lab. Clin. Med.* – 1996. – Vol. 127, N 2. – P. 169-178.
459. Setchell K.D.R. Synthesis of sex hormones // *Pregnancy, Sex Hormones and the Liver* / H.B. Reyes, U. Leuschner, I.M. Arias. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996. – P. 3-15.
460. Shaefer E.J., Levy R.I., Anderson D.W. et al. Plasma triglycerides in regulation of HDL-cholesterol levels // *Lancet*. – 1978. – Vol. 2. – P. 391-392.
461. Shaffer E.A., Small D.M. Biliary lipid secretion in cholesterol gallstone disease. The effect of cholecystectomy and obesity // *J. clin. Invest.* – 1977. – Vol. 59. – P. 828-840.
462. Shaffer E.A., Taylor P.J., Logan K. et al. The effect of a progestin on gallbladder function in young women // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1984. – Vol. 148. – P. 504-507.
463. Sharma M.P., Saraya A., Anand A.C., Karmarkar M.G. Gallbladder dysmotility in diabetes mellitus – an ultrasound study // *Trop. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 16. – P. 13-18.
464. 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. – Vol. 127. – P. 57-66.
465. Sheng R., Ramirez C.B., Zajko A.B., Campbell W.L. Biliary stones and sludge in liver transplant patients: a 13-year experience // *Radiology*. – 1996. – Vol. 198. – P. 243-247.
466. Sherlock S., Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*. – 9th ed. – Oxford: Blackweel Scientific Publications, 1993. – 649 p.
467. Shieh H.S., Hoard L.G., Nordman C.E. Crystal structure of anhydrous cholesterol // *Nature*. – 1977. – Vol. 267. – P. 287-289.
468. Shieh H.-S., Hoard L.G., Nordman C.E. The structure of cholesterol // *Acta Cryst.* – 1981. – Vol. 37. – P. 1538-1543.
469. Shiffman M.L., Sugerman H.J., Kellum J.M., Moore E.W. Changes in gallbladder bile composition following gallstone formation and weight reduction // *Gastroenterology*. – 1992. – Vol. 103. – P. 213-221.
470. Shimizu S., Sabsay B., Veis A. et al. Isolation of an acidic protein from cholesterol gallstones, which

- inhibits the precipitation of calcium carbonate in vitro // *J. clin. Invest.* – 1989. – Vol. 84. – P. 1990-1996.
471. Shinohara H., Niio Y., Hasebe S. et al. Fast two-compartment model analysis with ^{99m}Tc-GSA liver scintigraphy // *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* – 1996. – Vol. 56. – P. 125-131.
 472. Shirohara H., Tabaru A., Otsuki M. Effects of intravenous infusion of amino acids on cholecystokinin release and gallbladder contraction in humans // *J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 31. – P. 572-577.
 473. Shoda J., He B.F., Tanaka N. et al. Increase of deoxycholate in supersaturated bile of patients with cholesterol gallstone disease and its correlation with de novo syntheses of cholesterol and bile acids in liver, gallbladder emptying, and small intestinal transit // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 21. – P. 1291-1302.
 474. Shoda J., Ikegami T., Veda T. et al. The increase in group II phospholipase A₂ enzyme protein and its association with higher protein and viscosity of gallbladder bile with multiple cholesterol stones // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 110, N 4. – Abstr. 1325.
 475. Shoda J., Miyamoto J., Kano M. et al. Simultaneous determination of plasma mevalonate and 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one levels in hyperlipoproteinemia: convenient indices for estimating hepatic defects of cholesterol and bile acid syntheses and biliary cholesterol supersaturation // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 25. – P. 18-26.
 476. Shoda J., Ueda T., Ikegami T. et al. Increased biliary group II phospholipase A₂ and altered gallbladder bile in patients with multiple cholesterol stones // *Gastroenterology.* – 1997. – Vol. 112. – P. 2036-2047.
 477. Simon F.R. The role of sex hormones and hepatic plasma membranes in the pathogenesis of cholestasis // *Pregnancy, Sex Hormones and the Liver / H.B. Reyes, U. Leuschner, I.M. Arias.* – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996. – P. 51-59.
 478. Smith D.J., Gordon E.R. Role of liver plasma membrane fluidity in the pathogenesis of estrogen-induced cholestasis // *J. lab. clin. Med.* – 1988. – Vol. 112. – P. 679-685.
 479. Smith J.L., Hardie I.R., Pillay S.P., de Jersey J. Hepatic acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase activity is decreased in patients with cholesterol gallstones // *J. Lipid Res.* – 1990. – Vol. 31. – P. 1993-2000.
 480. Smit J.W., van Erpecum K.J., Renooij W. et al. The effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor pravastatin on bile composition and nucleation of cholesterol crystals in cholesterol gallstone disease // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 21. – P. 1523-1529.
 481. Smit J.W., van Erpecum K.J., Van Berge Henegouwen G.P. Cholesterol synthesis inhibitors in cholesterol gallstone disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 218. – P. 56-60.
 482. Smith J.L., Wittenberg L.N., Pillay S.P. et al. Hepatic ACAT activity and LDL receptor protein are altered in patients with cholesterol gallstones // *2nd International Conference on Gallstones "Causes and management": Abstr. Book.* – Tel Aviv, 1995. – Abstr. 1P.
 483. Somjen G.J., Gilat T. Contribution of vesicular and micellar carriers to cholesterol transport in human bile // *J. Lipid Res.* – 1985. – Vol. 26. – P. 699-704.
 484. Somjen G.J., Marikovsky Y., Wachtel E. et al. Phospholipid lamellae are cholesterol carriers in human bile // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1990. – Vol. 1042. – P. 28-35.
 485. Somjen G.J., Rosenberg R., Gilat T. Gelfiltration and quasielastic light scattering studies of human bile // *Hepatology.* – 1990. – Vol. 12. – P. 123S-129S.
 486. Spathis A., Heaton K.W., Emmett P.M. et al. Gallstones in a community free of obesity but prone to slow intestinal transit // *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1997. – Vol. 9. – P. 201-206.
 487. Stahlberg D., Reihner E., Angelin B., Einarsson K. Interruption of the enterohepatic circulation of bile acids stimulates the esterification rate of cholesterol in human liver // *J. Lipid Res.* – 1991. – Vol. 32. – P. 1409-1415.
 488. Stahlberg D., Rudling M., Angelin B. et al. Hepatic cholesterol metabolism in human obesity // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 25. – P. 1447-1450.
 489. Stiehl A. Principles of gallstone dissolution with chenodeoxycholic acid, ursodeoxycholic acid, and the combination of both bile acids // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches / W. Swobodnik, H. Ditschuneit, R.D. Soloway.* – Berlin: Springer-Verlag, 1990. – P. 115-120.
 490. Stolk M.F.J., van Erpecum K.J., van Berge Henegouwen G.P. et al. Ultrasonography for the study of gallbladder volume and contraction: comparison of sum-of-cylinders method with ellipsoid and area-length methods // *Acta Radiologica.* – 1990. – Vol. 31, N 6. – P. 591-596.
 491. Stolk M.F.J., van de Heijning B.J.M., van Erpecum K.J. et al. The effect of bile salt hydrophobicity on nucleation of several types of cholesterol crystals from model bile vesicles // *J. Hepatol.* – 1994. – Vol. 20. – P. 802-810.
 492. Stolz A. Liver physiology and metabolic function // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sle-*

- isenger. – 6th ed. – Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. – P. 1061-1082.
493. Stone B.G., Udani M., Sanghvi A. et al. Cyclosporin A-induced cholestasis. The mechanism in the rat model // *Gastroenterology*. – 1987. – Vol. 93. – P. 344-351.
 494. Stone B.G., Ansel H.J., Peterson F.J., Gebhard R.L. Gallbladder emptying stimuli in obese and normal-weight subjects // *Hepatology*. – 1992. – Vol. 15. – P. 795-798.
 495. Strasberg S.M., Soper N.J., Callery M.P. Laparoscopic cholecystectomy – achievements and problems, 1995 // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research* / H. Fromm, U. Leuschner. – Dordrecht: Kluwer, 1996. – P. 236-250.
 496. Strasberg S.M. Cholelithiasis and acute cholecystitis // *Baill. clin. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 11. – P. 643-661.
 497. Strigl M., Eder M.I., Paumgartner G., von Ritter C. Mechanism of neutrophil-induced mucin secretion by gallbladder epithelial cells: role of lipid peroxidation // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110, N 4. – Abstr. 1335.
 498. Strom B.L., Schinnar R., Crown V. et al. Does gallbladder removal protect against subsequent myocardial infarction? // *Amer. J. Epidemiol.* – 1986. – Vol. 124. – P. 420-427.
 499. Strom B.L., Soloway R.D., Rios-Dalenz J.L. et al. Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case-control study // *Cancer*. – 1995. – Vol. 76. – P. 1747-1756.
 500. Strom B.L., Soloway R.D., Rios-Dalenz J. et al. Biochemical epidemiology of gallbladder cancer // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 23. – P. 1402-1411.
 501. Sung J.J., Leung J.C., Tsui C.P. et al. Biliary IgA secretion in obstructive jaundice: the effects of endoscopic drainage // *Gastrointest. Endosc.* – 1995. – Vol. 42, N 5. – P. 439-444.
 502. Swobodnik W., Wenk H., Janowitz P. et al. Total biliary protein, mucus glycoproteins, cyclic-AMP, and apolipoproteins in the gallbladder bile of patients with cholesterol stones and stone-free controls // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1991. – Vol. 26. – P. 771-778.
 503. Takacs T., Hajnal F., Nagy I. et al. Effective dissolution therapy of bile duct stones with a new multi-component solvent // *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1993. – Vol. 5. – P. 867-870.
 504. Tang W.H. Serum and bile lipid levels in patients with and without gallstones // *J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 31. – P. 823-827.
 505. Tavani D.M., Nes W.R., Billheimer J.T. The sterol substrate specificity of acyl CoA: cholesterol acyltransferase from the rat liver // *J. Lipid Res.* – 1982. – Vol. 23. – P. 774-781.
 506. Tazuma S., Holzbach R.T. Transport of conjugated bilirubin and other organic anions in bile: relation to biliary lipid structures // *Proc. natl. Acad. Sci. USA*. – 1987. – Vol. 84. – P. 2052-2056.
 507. Tazuma S., Ochi H., Teramen K. et al. Degree of fatty acyl chain unsaturation in biliary lecithin dictates cholesterol nucleation and crystal growth // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1994. – Vol. 1215. – P. 74-78.
 508. Teramen K., Tazuma S., Ohya T., Kajiyama G. Comparative effects on biliary concanavalin A-bound glycoprotein and calcium ion on cholesterol crystal nucleation and growth in model bile // *J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 30. – P. 500-507.
 509. Thijs C., Knipschild P., Brombacher P. Serum lipids and gallstones: a case-control study // *Gastroenterology*. – 1990. – Vol. 99. – P. 843-849.
 510. Thimister P.W.L., Hopman W.P.M., van Roermund R.F.C. et al. Effect of intraduodenal chenodeoxycholic acid on cholecystokinin stimulated gallbladder motility and plasma release // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110, N 4. – Abstr. 765.
 511. Thimister P.W.L., Roeloffzen W.W.H., Hopman W.P.M. et al. Effect of intraduodenal sodiumtaurodeoxycholate on cholecystokinin stimulated gallbladder motility and plasma release // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110, N 4. – Abstr. 479.
 512. Thistle J.L. Direct contact dissolution of gallstones // *Semin. Liver Dis.* – 1987. – Vol. 7. – P. 311-315.
 513. Thistle J.L. Postdissolution gallstone recurrence. A clinical perspective // *Dig Dis Sci*. – 1989. – Vol. 34. – P. 44S-48S.
 514. Thistle J.L., May G.R., Bender C.E. et al. Dissolution of cholesterol gallbladder stones using methyl tert-butyl ether administered by percutaneous transhepatic catheter // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 320. – P. 633-639.
 515. Thistle J.L., Petersen B.T., McCullough J.E. et al. Local litholytic agents: dissolution of cholesterol biliary tract stones with methyl tert-butyl ether // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches* / W. Swobodnik, H. Ditschuneit, R.D. Soloway. – Berlin: Springer-Verlag, 1990. – P. 205-209.
 516. Thornton J.R., Heaton K.W., MacFarlane D.G. A relation between high-density-lipoprotein cholesterol and bile cholesterol saturation // *Brit. med. J.* – 1981. – Vol. 2. – P. 819-822.
 517. Thornton J., Symes C., Heaton K. Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and

- raises HDL cholesterol // *Lancet*. – 1983. – Vol. 2. – P. 819-822.
518. Thurston O.G., McDougall R.M., Walker K. The effect of prosthetic gallstones on total bile acid pool size in dogs // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1978. – Vol. 146. – P. 911-913.
 519. Tilvis R.S., Aro J., Strandberg T.E. et al. In vitro synthesis of triglycerides and cholesterol in human gallbladder mucosa // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1982. – Vol. 17. – P. 335-340.
 520. Tilvis R.S., Miettinen T.A. Serum plant sterols and their relation to cholesterol absorption // *Amer. J. clin. Nutr.* – 1986. – Vol. 43. – P. 92-97.
 521. Tiribelli C., Bellentani S. Sex-hormone-induced cholestasis // *Pregnancy, Sex Hormones and the Liver* / H.B. Reyes, U. Leuschner, I.M. Arias. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996. – P. 60-66.
 522. Tocchi A., Basso L., Costa G. et al. Is there a causal connection between bile acids and colorectal cancer? // *Surg. Today*. – 1996. – Vol. 26. – P. 101-104.
 523. Toth J.L., Harvey P.R.C., Strasberg S.M. Protein transport by the pig gallbladder in vivo and vitro and in the human gallbladder in vitro // *Falk Symposium No. 53: Strategies for the treatment of biliary diseases: Abstr. Book*. – Basel, 1989. – Abstr. P37.
 524. Tudyka J., Kratzer W., Kuhn K. et al. Solitary versus multiple gallstones: the importance of total biliary protein concentration and other factors // *Hepatogastroenterology*. – 1995. – Vol. 42, N 5. – P. 638-644.
 525. Tudyka J., Kratzer W., Kuhn K. et al. Diagnostic value of fine-needle puncture of the gallbladder: side effects, safety, and prognostic value // *Hepatology*. – 1995. – Vol. 21, N 5. – P. 1303-1307.
 526. Tudyka J., Wechsler J.G., Kratzer W. et al. Gallstone recurrence after successful dissolution therapy // *Dig. Dis. Sci.* – 1996. – Vol. 41, N 2. – P. 235-241.
 527. Turunen M.J., Kivilaakso E.O. Increased risk of colorectal cancer after cholecystectomy // *Ann. Surg.* – 1981. – Vol. 194. – P. 639-645.
 528. Uchida N., Nakatsu T., Hirabayashi S. et al. Direct dissolution of gallstones with methyl tert-butyl ether via endoscopic transpapillary catheterization in the gallbladder // *J. Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 29. – P. 486-494.
 529. Uribe M., Mendez-Sanchez N., Sanchez J.M., Vargas-Vorockova F. Similar fragmentation and dissolution after extracorporeal shock wave lithotripsy in eutrophic and overweight patients with gallstones // *Neth. J. Med.* – 1996. – Vol. 48. – P. 169-174.
 530. Valdivieso V., Palmer R., Nervi F. et al. Secretion of biliary lipids in young Chilean women with cholesterol gallstones // *Gut*. – 1979. – Vol. 20. – P. 997-1000.
 531. Van Berge Henegouwen G.P., Hofmann A.F. Nocturnal gallbladder storage and emptying in gallstone patients and healthy subjects // *Gastroenterology*. – 1978. – Vol. 75. – P. 879-885.
 532. Van Berge Henegouwen G.P., van der Werf S.D.J., Ruben A.T. Fatty acid composition of phospholipid in bile in man: promoting effect of deoxycholate on arachidonate // *Clin. Chim. Acta*. – 1987. – Vol. 165. – P. 27-37.
 533. Van Berge Henegouwen G.P., Portincasa P., van Erpecum K.J. Effect of lactulose and fiber-rich diets on bile in relation to gallstone disease: an update // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* – 1997. – Vol. 222. – P. 68-71.
 534. Van Erpecum K.J., van Berge Henegouwen G.P., Stolk M.F.J. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on gallbladder contraction and cholecystokinin release in gallstone patients and normal subjects // *Gastroenterology*. – 1990. – Vol. 99. – P. 836-842.
 535. Van Erpecum K.J., Stolk M.F.J., van den Broek A.M.W.C. et al. Bile concentration promotes nucleation of cholesterol monohydrate crystals by increasing the cholesterol concentration in the vesicles // *Europ. J. clin. Invest.* – 1993. – Vol. 23. – P. 283-288.
 536. Van Erpecum K.J., Portincasa P., van Berge Henegouwen G.P., Groen A.K. Pronucleating proteins in gallbladder bile: relation to stone type, number, speed of cholesterol crystallization and ursodeoxycholic acid therapy // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110, N 4. – Abstr. 1351.
 537. Van Erpecum K.J., Portincasa P., Gadellaa M. et al. Effects of bile salt hydrophobicity on crystallization of cholesterol in model bile // *Europ. J. clin. Invest.* – 1996. – Vol. 26. – P. 602-608.
 538. Van de Heijning B.J.M., Stolk M.F.J., van Erpecum K.J. et al. The effects of bile salt hydrophobicity on model bile vesicles morphology // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1994. – Vol. 1212. – P. 203-210.
 539. Van de Heijning B.J.M., Stolk M.F.J., van Erpecum K.J. et al. Bile salt induced cholesterol crystal formation from model bile vesicles: a time course study // *J. Lipid Res.* – 1994. – Vol. 35. – P. 1002-1011.
 540. Van der Linden W., Bergman F. An analysis of data on human hepatic bile. Relationship between main bile components, serum cholesterol and serum triglycerides // *Scand. J. clin. lab. Invest.* – 1977. – Vol. 37. – P. 741-747.
 541. Van Sonnenberg E., Hofmann A.F., Neoptolemos J.P. et al. Gallstone dissolution with methyl tert-butyl ether via percutaneous cholecystostomy: success and caveats // *Amer. J. Radiol.* – 1986. – Vol. 146.

- P. 865-867.
542. Van der Werf S.D.J., Van Berge Henegouwen G.P., Palsma D.M.H, Ruben A.Th. Motor function of the gallbladder and cholesterol saturation of duodenal bile // *Neth. J. Med.* – 1987. – Vol. 30. – P. 160-171.
 543. Velanovich V. Biliary dyskinesia and biliary crystals: a prospective study // *Amer. Surg.* – 1997. – Vol. 63, N 1. – P. 69-74.
 544. Verkade H.J., Havinga R., Kuipers F., Vonk R.J. Mechanism of biliary lipid secretion // *Bile Acids in Gastroenterology: Basic and Clinical Advances* / A.F. Hofmann, G. Paumgartner, A. Stiehl. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1995. – P. 230-246.
 545. Vernick L.J., Kuller L.H. Cholecystectomy and right-sided colon cancer: An epidemiological study // *Lancet.* – 1981. – Vol. 2. – P. 381-387.
 546. Venkataramani A., Strong R.M., Anderson D.S. et al. Abnormal duodenal bile composition in patients with acalculous chronic cholecystitis // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93, N 3. – P. 434-441.
 547. Visuri S.R., Prystowsky J.B., Walsh J.T.Jr. Er:YAG laser ablation of prairie dog gallbladder epithelium for the prevention of gallstones // *Lasers Surg. Med.* – 1994. – Vol. 15. – P. 358-363.
 548. Vlahcevic Z.R., Bell C.C., Buhae I. et al. Diminished bile acid pool size in patients with gallstones // *Gastroenterology.* – 1970. – Vol. 59. – P. 165-173.
 549. Vlahcevic Z.R., Bell C.C., Gregory D.H. Relationship of bile acid pool size to the formation of lithogenic bile in female Indians of the Southwest // *Gastroenterology.* – 1972. – Vol. 62. – P. 73-83.
 550. Vlahcevic Z.R., Heuman D.H., Hylemon P.B. Regulation of bile acid synthesis // *Hepatology.* – 1991. – Vol. 13. – P. 590-600.
 551. Vlahcevic Z.R., Hylemon P.B., Chiang J.Y.L. Hepatic cholesterol metabolism // *The Liver, Biology and Pathobiology* / I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto et al. – 3rd ed. – New York: Raven Press, 1994. – P. 379-389.
 552. Vlahcevic Z.R. Regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase by different effectors // *Ital. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 28. – P. 337-339.
 553. Von Bergman K., Becker M., Leiss O. Biliary cholesterol saturation in non-obese women and non-obese men before and after puberty // *Europ. J. clin. Invest.* – 1986. – Vol. 16. – P. 531-535.
 554. Von Ritter C., Niemeyer A., Lange V. et al. Indomethacin decreases viscosity of gallbladder bile in patients with cholesterol gallstone disease // *Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 71. – P. 928-932.
 555. Walden D.T., Soloway R.D., Crowther R.S. Cholecystectomy protects against extrahepatic bile duct cancer: Is this a result of the removal of gallstones? // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 19. – P. 1533-1541.
 556. Walker T.M., Serjeant G.R. Biliary sludge in sickle cell disease // *J. Pediatr.* – 1996. – Vol. 129. – P. 443-445.
 557. Wehrmann T., Marek S., Hanisch E. et al. Causes and management of recurrent biliary pain after successful nonoperative gallstone treatment // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 92. – P. 132-138.
 558. Wengler K. ESWL – the Charite experience // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research* / H. Fromm, U. Leuschner. – Dordrecht: Kluwer, 1996. – P. 225-227.
 559. Whittington P.F. Cholesterol gallstones associated with parenteral nutrition in infants // *Hepatology.* – 1985. – Vol. 5. – P. 693-696.
 560. Wilkinson L.S., Levine T.S., Smith D., Chadwick S.J. Biliary sludge: can ultrasound reliably detect the presence of crystals in bile? // *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1996. – Vol. 8. – P. 999-1001.
 561. Wilson M.D., Rudel L.L. Review of cholesterol absorption with emphasis on dietary and biliary cholesterol // *J. Lipid Res.* – 1994. – Vol. 35, N 6. – P. 943-955.
 562. Wingate D.L., Phillips S.F., Hofmann A.F. Effect of glycin-conjugated bile acids with and without leucithin on water and glucose absorption in perfused human jejunum // *J. clin. Invest.* – 1973. – Vol. 52. – P. 1230-1236.
 563. Worthington H.V., Hunt L.P., McCloy R.F. et al. A pilot study of antioxidant intake in patients with cholesterol gallstones // *Nutrition.* – 1997. – Vol. 13. – P. 118-127.
 564. Wosiewicz U., Sabinski F., Leuschner U. Chemolysis of gallbladder debris left over after contact litholysis with methyl tert-butyl ether // *Dig. Dis. Sci.* – 1997. – Vol. 42, N 1. – P. 146-153.
 565. Xu Q.W., Shaffer E.A. The potential site of impaired gallbladder contractility in an animal model of cholesterol gallstones disease // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 110. – P. 251-257.
 566. Xu Q.W., Freedman S.M., Shaffer E.A. Inhibitory effect of bile salts on gallbladder smooth muscle contractility in the Guinea pig in vitro // *Gastroenterology.* – 1997. – Vol. 112. – P. 1699-1706.
 567. Xu Q.W., Scott R.B., Tan D.T., Shaffer E.A. Effect of the prokinetic agent, erythromycin, in the Richardson Ground Squirrel model of cholesterol gallstone disease // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 28. – P. 613-619.

568. Yamashita G., Secknus R., Chernosky A. et al. Comparison of haptoglobin and apolipoprotein A-I on biliary lipid particles involved in cholesterol crystallization // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1996. – Vol. 11, N 8. – P. 738-745.
569. Yeagle P.L. Cholesterol and the cell membrane // *Biology of Cholesterol* / P.L. Yeagle. – Florida: CRC Press, 1988. – P. 121-145.
570. Ylostalo P., Kirkinen P., Heikkinen J. et al. Gallbladder volume and serum bile acids in cholestasis of pregnancy // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* – 1982. – Vol. 89. – P. 59-61.
571. Yoheda M., Tamasawa N., Mokino I. et al. Measurement of calcium contents of gallstones by computed tomography and relationship between gallbladder function and calcification of gallstones // *Gastroenterol. Jap.* – 1990. – Vol. 25. – P. 478-484.
572. Yu P., Chen Q., Harnett K. et al. Direct G-protein activation reverses impaired CCK-signaling in human gallbladder with cholesterol stones // *Amer. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 32. – P. G659-G665.
573. Zakko S.F., Ramsby G.R., Guttermuth C.M., Weiss A.M. The impact of percutaneous cholecystoscopy and residual debris on recurrence after topical gallbladder stone dissolution // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 110. – Abstr. 481.