

Формирование литогенной желчи

Биология желчных кислот

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

Табл. 1.
Гидрофильно-гидрофобный индекс желчных кислот у млекопитающих (2)

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

Если гидрофильно-гидрофобный индекс меньше гидрофильно-гидрофобного индекса холево́й кислоты (ХК), то эти желчные кислоты относят к гидрофильным, если больше – то к гидрофобным (1-3). Первичные желчные кислоты более гидрофильные, чем вторичные, а тауриновые конъюгаты желчных кислот более гидрофильные, чем глициновые (1-3). Гидрофильные желчные кислоты обладают гепатозащитными свойствами (мурихолевая (МХК) > урсодезоксихолевая (УДХК) > ХК) (4, 5).

Гидрофобные желчные кислоты являются гепатотоксичными (литохолевая (ЛХК) > дезоксихолевая (ДХК) > хенодезоксихолевая (ХДХК) > ХК) (1-7). В зависимости от концентрации они вызывают холеста́з (ЛХК > ДХК), некро́з (ЛХК > ДХК) или апопто́з гепатоцитов (ЛХК > ДХК > ХДХК) (2-7). ДХК к тому же обладает канцерогенными свойствами (8). В эксперименте на животных продемонстрировано, что она вызывает рак толстой кишки (9). Гидрофильные желчные кислоты предупреждают развитие холеста́за или некро́за/апопто́за гепатоцитов (УДХК, МХК), а также рак толстой кишки (УДХК) (4-7, 9).

В сыворотке крови до 40% желчных кислот транспортируется ЛПВП, до 15% – с ЛПНП (10). Механизм связывания желчных кислот с липопротеидами зависит от их гидрофильно-гидрофобного индекса (ХДХК > ДХК > УДХК > ХК > 7-эпихолево́я кислота) (10).

В печени 60-80% желчных кислот захватываются за один проход портальной крови (11). Ранее в экспериментах на хомяках было показано, что печеночный захват ЛПНП может влиять на скорость секреции желчи, желчных кислот и холестерина (12, 13). Состав и концентрация желчных кислот, участвующих в энтерогепатической циркуляции, может модулировать действие ЛПНП рецепторов и рецептор-зависимый захват ЛПНП в печени. Более гидрофильная УДХК стимулирует рецептор-зависимый захват ЛПНП в печени, а более гидрофобная ХДХК – снижает активность ЛПНП рецепторов (12, 13). Также было показано, что добавление гидрофобной ХДХК к гиперхолестериновой диете уменьшает концентрацию ЛПВП в сыворотке крови, а добавление гидрофильной УДХК вызывает обратную картину (14, 15).

В гепатоцитах желчные кислоты могут ингибировать активность ГМГ-КоА-редуктазы и холестерин-7 α -гидроксилазы в зависимости от их концентрации и гидрофильно-гидрофобного индекса (ДХК > ХДХК > ХК > УДХК) (2, 16-18). Гидрофильные желчные кислоты стимулируют секрецию печеночной желчи (УДХК > ХК), гидрофобные – снижают (ЛХ > ДХК > ХДХК) (19-21). УДХК и ХДХК уменьшают секрецию билиарного холестерина в печеночной желчи, ХК и ДХК – повышают (1, 19-21).

В пузырной желчи гидрофобные желчные кислоты формируют смешанные (желчная кислота-фосфолипид-холестерин) и простые (желчная кислота-холестерин) мицеллы (ДХК > ХДХК > ХК), а гидрофильные желчные кислоты – жидкокристаллические ламеллы (МХК > УДХК) (22-25). Т.е. чем меньше гидрофильно-гидрофобный индекс желчных кислот, тем ниже их способность формировать мицеллы. В подвздошной кишке ХК и ХДХК повышают абсорбцию холестерина, а УДХК и ДХК – снижают (26-29).

В процессе энтерогепатической циркуляции в кишечнике под воздействием анаэробных бактерий происходит 7 α -дегидроксилирование первичных желчных кислот (хиохолевой (ХХК), МХК, ХК, ХДХК) и образование вторичных желчных кислот (хиодезоксихолевой (ХидХК), муридезоксихолевой (МДХ), ДХК, ЛХК) (1, 2, 30, 31).

Вторичные желчные кислоты более гидрофобны, чем первичные (ХидХК > ХХК, МДХ > МХК, ДХК > ХК, ЛХК > ХДХК) (1-3). В норме вторичные желчные кислоты плохо всасываются в подвздошной и толстой кишке и выделяются с фекалиями (1-3).

Механизм формирования литогенной желчи

В стенке желчного пузыря (ЖП), полученных после холецистэктомии от больных хроническим калькулезным холециститом (ХКХ), показана повышенная экспрессия циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) в гладкомышечных клетках – 86%, в эпителиальных клетках – 81%, в стенках сосудов – 71%, в стромальных клетках – 57%, в синусах Рокитанского-Ашоффа – 37% (32). Интенсивность воспаления в стенке желчного пузыря зависела от экспрессии ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках ($r = +0.82$, $p < 0.001$). У больных ХКХ выявлена отрицательная корреляция между абсорбционной функцией желчного пузыря и толщиной стенки желчного пузыря ($r = -0.71$, $p < 0.05$) (33).

Представленные данные свидетельствуют:

1. Повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках, стенках сосудов и эпителиальных клетках желчного пузыря может быть причиной хронического асептического воспаления, снижения абсорбции воды и “пассивного” пассажа печеночной желчи в желчный пузырь до 35%.
2. Избыточная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках может быть причиной гипомоторной дисфункции желчного пузыря и болевого синдрома.
3. Избыточная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках, стенках сосудов и эпителиальных клетках желчного пузыря может быть причиной увеличения толщины стенки желчного пузыря.
4. Избыточная экспрессия ЦОГ-2 в эпителиальных клетках желчного пузыря может быть причиной гиперсекреции гликопротеинового муцина в просвет желчного пузыря и повышения концентрации гликопротеинового муцина в пузырной желчи.

Принимая во внимание, что повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках, стенках сосудов и эпителиальных клетках желчного пузыря может проявляться на ранних этапах холецистолитиаза, то повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках, стенках сосудов и эпителиальных клетках желчного пузыря может быть физической причиной формирования хронического внутрипузырного холестаза и “литогенной” пузырной желчи:

- 1) **уменьшать абсорбцию воды** слизистой желчного пузыря и обуславливать снижение скорости поступления желчных кислот печеночной желчи в желчный пузырь (ограничение **“пассивного” пассажа**) и концентрации общих желчных кислот в пузырной желчи;
- 2) **снижать абсорбцию везикулярного холестерина** слизистой желчного пузыря и способствовать увеличению концентрации холестерина в фосфолипидных везикулах в пузырной желчи;
- 3) **снижать абсорбцию гидрофильных протеинов** слизистой желчного пузыря и повышать их концентрацию в пузырной желчи.

Это сопровождается увеличением соотношения везикулярный холестерин/общие желчные кислоты и общие протеины/общие желчные кислоты и способствует росту скорости преципитации кристаллов моногидрата холестерина на эпителиальных клетках слизистой желчного пузыря.

Следовательно, чем меньше скорость абсорбции везикулярного холестерина слизистой желчного пузыря, тем больше его в пузырной желчи, и меньше время нуклеации кристаллов моногидрата холестерина в пузырной желчи, и наоборот.

Таким образом, повышенная экспрессия ЦОГ-2 эпителиальных клетках желчного пузыря, снижая абсорбционную и концентрационную функцию желчного пузыря, способствует **формированию “литогенной” пузырной желчи**.

Уменьшение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря (повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках желчного пузыря) является предрасполагающим фактором для формирования желчных камней (рис 5).



Рис. 5. Механизм формирования **литогенной пузырной желчи**.

Уменьшение поступления печеночной желчи в желчный пузырь повышает ее выделение в двенадцатиперстную кишку, увеличивает количество циклов **пузырно-независимой энтерогапатической циркуляции желчных кислот** и стимулирует образование гидрофобной гепатотоксичной дезоксихолевой желчной кислоты (ДХК) (10, 34, 35).

Увеличение циклов **пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот** и концентрации гидрофобной гепатотоксичной дезоксихолевой желчной кислоты в гепатоцитах снижает желчно-кислотно-независимый тип секреции печеночной желчи и стимулирует формирование **хронического “мягкого” внутрипеченочного холестаза** (36, 37).

Таким образом, снижение пассажа печеночной желчи в желчный пузырь и, соответственно, увеличение пассажа печеночной желчи в двенадцатиперстную кишку является причиной повышения частоты **циклов пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот** и возникновения **хронического “мягкого” внутрипеченочного холестаза**.

Хронический “мягкий” внутрипеченочный холестаз характеризуется снижением объема секреции печеночной желчи и повышением в ней концентрации холестерина, общих желчных кислот и общих протеинов (рис. 6) (38, 39).

Увеличение концентрации холестерина в печеночной желчи способствует повышению содержания холестерина в фосфолипидных везикулах ($r = +0.59, p < 0.05$) (40).

Повышение уровня общих желчных кислот в печеночной желчи снижает стабильность фосфолипидных везикул и укорачивает время нуклеации кристаллов моногидрата холестерина ($r = -0.53, p < 0.05$) (40).

Хронический “мягкий” внутрипеченочный холестаз, снижая скорость секреции и объем печеночной желчи, способствует повышению концентрации холестерина, общих желчных кислот, протеинов и уменьшению времени нуклеации кристаллов моногидрата холестерина, т.е. **формированию литогенной печеночной желчи**.



Рис. 6. Механизм формирования **литогенной печеночной желчи**.

Снижение абсорбционной, концентрационной и эвакуаторной функций желчного пузыря способствует **формированию литогенной пузырной желчи**, **хронический “мягкий” внутрипеченочный холестаз – литогенной печеночной желчи** (рис 5, 6).

Эти два фактора определяют формирование холестериновых желчных камней.

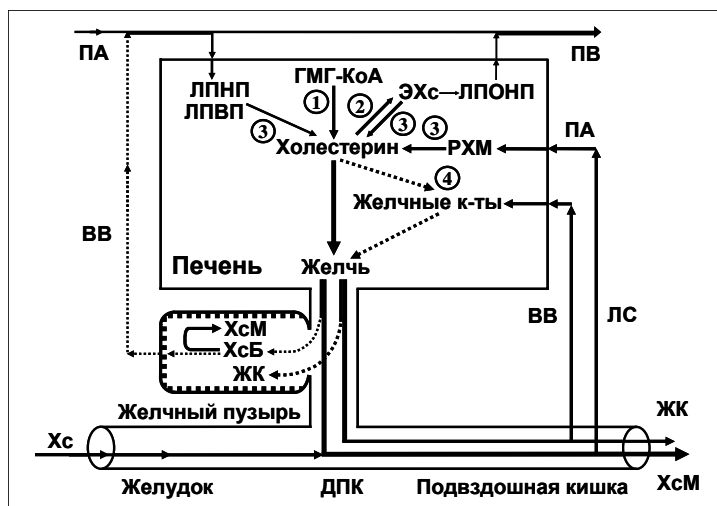


Рис. 7. Обмен холестерина и желчных кислот у больных хроническим некалькулезным холециститом и хроническим калькулезным холециститом. 1 – биосинтез холестерина; 2 – синтез эфиров холестерина; 3 – гидролиз эфиров холестерина; 4 – биосинтез желчных кислот. РХМ – ремнантные хиломикроны; ЖК – желчные кислоты; ХсБ – холестерин безводный; ХсМ – моногидрат холестерина; ПА – печеночная артерия; ПВ – печеночная вена; ВВ – воротная вена; ЛС – лимфатические сосуды.

У больных хроническим некалькулезным холециститом с билиарным сладжем снижение абсорбционной (снижение абсорбции воды и фосфолипидных везикул), концентрационной (снижение концентрации общих желчных кислот в пузырной желчи) и эвакуаторной функций (снижение пузырно-зависимого выхода билиарного холестерина) и увеличение секреторной функции (гиперсекреция гликопротеинового муцина слизистой) желчного пузыря способствует образованию холестериновых желчных камней (рис. 7) (41).

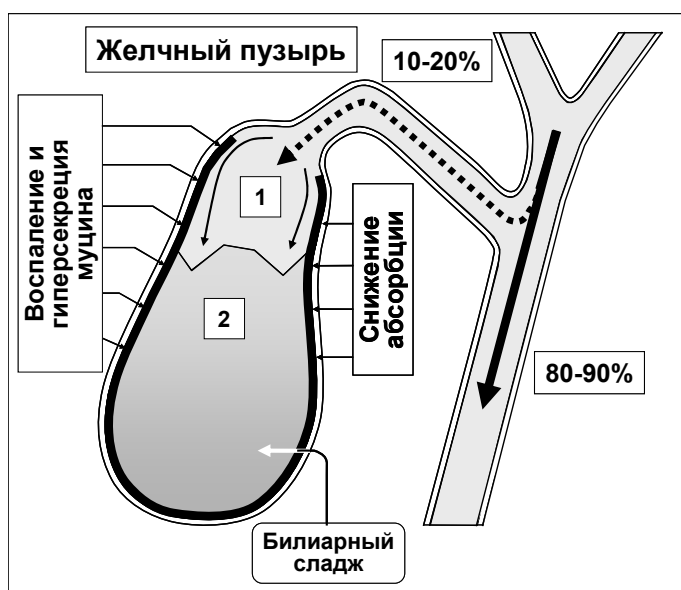


Рис. 8. “Пассивный” пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и двенадцатиперстную кишку у больных хроническим некалькулезным холециститом с билиарным сладжем.

1 – печеночная желчь;
2 – пузырная желчь с билиарным сладжем.

Уменьшение абсорбции воды в стенке желчного пузыря ограничивает “пассивный” пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и увеличивает – в двенадцатиперстную кишку (рис. 8) (41-43).

Снижение эвакуаторной функции желчного пузыря уменьшает “активный” пассаж печеночной желчи в желчный пузырь (44, 45). Это сопровождается снижением концентрации общих желчных кислот и увеличением концентрации билиарного холестерина в фосфолипидных везикулах и способствует увеличению времени для преципитации кристаллов моногидрата холестерина и формирования холестериновых желчных камней (рис. 9) (46-50).

Избыточный пассаж печеночной желчи в двенадцатиперстную кишку увеличивает частоту пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот. У больных хроническим калькулезным холециститом или после холецистэктомии повышена пузырно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот (рис. 10).

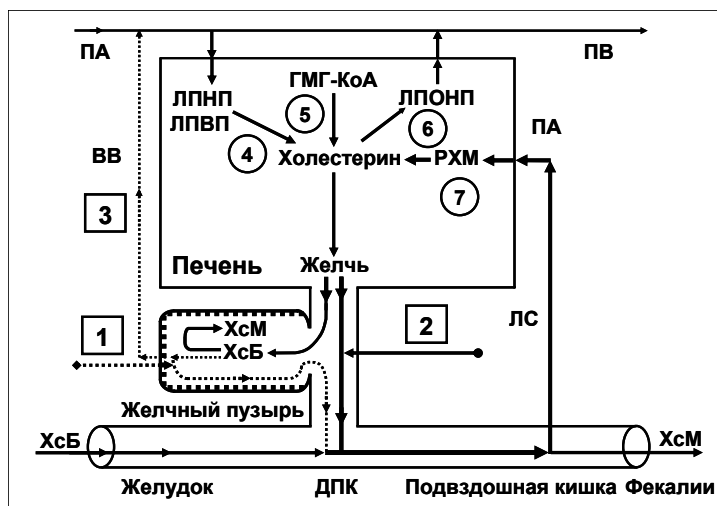


Рис. 9. Обмен холестерина у больных хроническим некалькулезным холециститом и хроническим калькулезным холециститом. **1** – пузырно-зависимый выход билиарного холестерина; **2** – пузырно-независимый выход билиарного холестерина; **3** – пузырно-печеночная циркуляция абсорбированного билиарного холестерина; **4** – гидролиз эфиров холестерина; **5** – биосинтез холестерина; **6** – синтез эфиров холестерина; **7** – гидролиз эфиров холестерина. **ХсБ** – холестерин безводный; **ХсМ** – моногидрат холестерина; **ПА** – печеночная артерия; **ПВ** – печеночная вена; **ВВ** – воротная вена; **ЛС** – лимфатические сосуды.

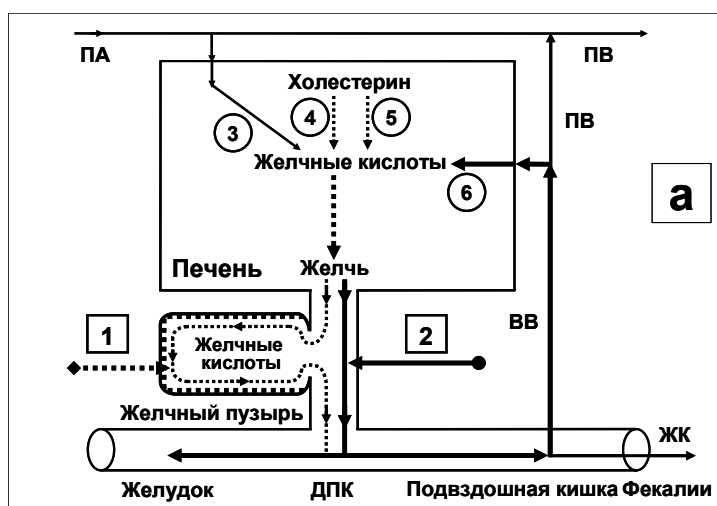
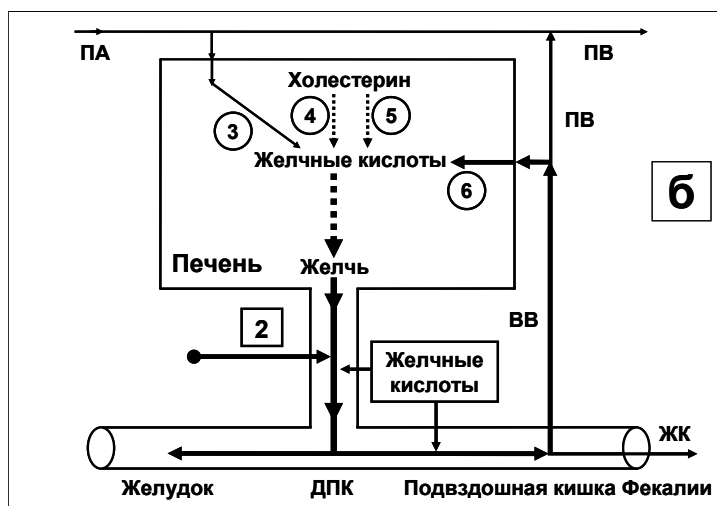


Рис. 10. Энтерогапатическая циркуляция желчных кислот у больных хроническим калькулезным холециститом **(а)** и у больных после холецистэктомии **(б)**.



1 – пузырно-зависимая энтерогапатическая циркуляция желчных кислот; **2** – пузырно-независимая энтерогапатическая циркуляция желчных кислот; **3** – поступление желчных кислот в печень по печеночной артерии; **4** – синтез холевой кислоты: холестерин-7 α -гидроксилаза; **5** – синтез хенодезоксихолевой кислоты: холестерин-27-гидроксилаза; **6** – поступление желчных кислот в печень по воротной вене. **ПА** – печеночная артерия; **ПВ** – печеночная вена; **ВВ** – воротная вена; **ЖК** – желчные кислоты.

Как следствие у них увеличено образование гидрофобной гепатотоксичной дезоксихолевой желчной кислоты (табл. 3) и накопление ее в гепатоцитах (51), формирование морфологических изменений в печени (неспецифический реактивный гепатит) (52) и возникновение холестаза (53), а также повышается риск рака поджелудочной железы и печени, толстой и тонкой кишки (54-62). Увеличение ДХК, участвующей в энтерогапатической циркуляции, и других токсических веществ в печеночной желчи может поддерживать появление хронического панкреатита, дуоденогастрального рефлюкса (63-66).

Список литературы

1. **Hofmann AF.** Bile secretion and the enterohepatic circulation of bile acids. In: Feldman M, Schar-schmidt BF, Sleisenger MH, editors. *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1998: 937-948.
2. **Heuman DM, Hylemon PB, Vlahcevic ZR.** Regulation of bile acid synthesis. III. Correlation between biliary bile acid hydrophobicity index and the activities of enzymes regulating cholesterol and bile acid synthesis in the rat. *J Lipid Res* 1989; **30**: 1161-1171.
3. **Hofmann AF.** Bile acids. In: Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter DA, Shafritz DA, editors. *The Liver, Biology and Pathobiology*. 3rd ed. New York: Raven Press, 1994: 677-718.
4. **Roda A, Piazza F, Baraldini M, Speconi E, Guerra MC, Cerre C, Forti GC.** Taurohyodeoxycholic acid protects against taurochenodeoxycholic acid-induced cholestasis in the rat. *Hepatology* 1998; **27**: 520-525.
5. **Scholmerich J, Baumgartner U, Miyai K, Gerok W.** Tauroursodeoxycholate prevents tauroolithocholate-induced cholestasis and toxicity in rat liver. *J Hepatol* 1990; **10**: 280-283.
6. **Lim AG, Ahmed HA, Jazrawi RP, Levy JH, Northfield TC.** Effects of bile acids on human hepatic mitochondria. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; **6**: 1157-1163.
7. **Paumgartner G, Beuers U.** Bile acids and the liver. In: Surrenti C, Casini A, Milani S, Pinzani M, editors. *Fat-storing Cells and Liver Fibrosis*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994: 330-339.
8. **Ochsenkuhn T, Bayerderffer E, Meining A, Schinkel M, Thiede C, Nussler V, Sackmann M, Hatz R, Neubauer A, Paumgartner G.** Colonic mucosal proliferation is related to serum deoxycholic acid levels. *Cancer* 1999; **85**: 1664-1669.
9. **Shekels LL, Beste JE, Ho SB.** Tauroursodeoxycholic acid protects in vitro models of human colonic cancer cells from cytotoxic effects of hydrophobic bile acids. *Lab Clin Med* 1996; **127**: 57-66.
10. **Carey MC, Duane WC.** Enterohepatic circulation. In: Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter DA, Shafritz DA, editors. *The Liver, Biology and Pathobiology*. 3rd ed. New York: Raven Press, 1994: 719-767.
11. **Ewerth S, Angelin B, Einarsson K, Nilsell K, Bjorkhem I.** Serum concentrations of ursodeoxycholic acid in portal venous and systemic venous blood of fasting humans as determined by isotope dilution-mass spectrometry. *Gastroenterology* 1985; **88**: 126-133.
12. **Malavolti M, Ceryak S, Fromm H.** Modulation of bile secretion by hepatic low-density lipoprotein uptake and by chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid treatment in the hamster. *Gastroenterology* 1987; **93**: 1104-1115.
13. **Malavolti M, Fromm H, Ceryak S, Roberts IM.** Modulation of low-density lipoprotein receptor activity by bile acids: differential effects of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids in hamster. *J Lipid Res* 1987; **28**: 1281-1295.
14. **Ceryak S, Bouscarel B, Malavolti M, Robins SJ, Fromm H.** Effect of ursodeoxycholic bile acid on hepatic LDL metabolism in dietary hypercholesterolemic hamsters. *Gastroenterology* 1996; **110**: A1165.
15. **Fromm H, Bouscarel B, Ceryak S, Malavolti M.** Direct effects of bile acids on low-density lipoprotein metabolism. In: Fromm H, Leuschner U, editors. *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research*. Dordrecht: Kluwer, 1996: 141-144.
16. **Maton PN, Ellis HJ, Higgins JP, Dowling RH.** Hepatic HMG-CoA reductase in human cholelithiasis: effect of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids. *Europ J Clin Invest* 1980; **10**: 325-332.
17. **Vlahcevic ZR, Heuman DH, Hylemon PB.** Regulation of bile acid synthesis. *Hepatology* 1991; **13**: 590-600.
18. **Vlahcevic ZR.** Regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase by different effectors. *Ital J Gastroenterol* 1996; **28**: 337-339.
19. **Lindbland L, Lundholm K, Schersten T.** Influence of cholic and chenodeoxycholic acid on biliary cholesterol secretion in man. *Europ J Clin Invest* 1977; **7**: 383-388.
20. **Sama C, LaRusso NF, Loper del Pino V, Thistle JL.** Effects of acute bile acid administration on biliary lipid secretion in healthy volunteers. *Gastroenterology* 1982; **82**: 515-525.
21. **Carulli N, Loria P, Bertolotti M.** Effects of acute change of bile acid pool composition on biliary lipid secretion. *J Clin Invest* 1984; **74**: 614-624.
22. **Carey MC.** Pathogenesis of gallstones. *Amer J Surg* 1993; **165**: 410-419.
23. **Carey MC.** Formation and growth of cholesterol gallstones: the new synthesis. In: Fromm H, Leuschner U, editors. *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research*. Dordrecht: Kluwer, 1996: 147-175.
24. **Lichtenberg D, Ragimova S, Bor A, Almog S, Vinkler C, Peled Y, Halpern Z.** Stability of mixed micellar systems made by solubilizing phosphatidylcholine-cholesterol vesicles by bile salts. *Hepatology* 1990; **12**: 149S-154S.
25. **Van de Heijning BJM, Stolk MFJ, van Erpecum KJ, Renooij W, van Berge Henegouwen GP.** The effects of bile salt hydrophobicity on model bile vesicles morphology. *Biochim Biophys Acta* 1994; **1212**:

- 203-210.
26. **Einarsson K**, Grundy SM. Effects of feeding cholic and chenodeoxycholic acid on cholesterol absorption and hepatic secretion of biliary lipids in man. *J Lipid Res* 1980; **21**: 23-34.
 27. **Ponz de Leon M**, Carulli N. The influence of bile acid pool composition on the regulation of cholesterol absorption. In: Paumgartner G, Stiehl A, Gerok W, editors. *Bile Acids and Lipids*. London: MTP Press, 1981: 133-140.
 28. **Sama C**, LaRusso NF. Effect of deoxycholic, chenodeoxycholic, and cholic acids on intestinal absorption in humans. *Mayo Clin Proc* 1982; **57**: 44-50.
 29. **Lanzini A**, Northfield TC. Effect of ursodeoxycholic acid on biliary lipid coupling and on cholesterol absorption during fasting and eating in subjects with cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 1988; **95**: 408-416.
 30. **Christl SU**, Bartram HP, Paul A, Kelber E, Scheppach W, Kasper H. Bile acid metabolism by colonic bacteria in continuous culture: effects of strach and pH. *Ann. Nutrition metabolism* 1997; **41**: 45-51.
 31. **Farkkila MA**, Turunen VM, Miettinen TA. The role of intestinal bacteria in regulation of cholesterol metabolism. *Gastroenterology* 1994; **106**: A891.
 32. **Golubev SS**, Kozlova NM, Turumin JL, Raevskaja LJu. The expression of cyclooxygenase-2 in the gallbladder wall of the patients with chronic calculous cholecystitis. *Acta Gastroenterologica Belgica* 2007; **70**: A31.
 33. **Kozlova NM**, Turumin JL, Galeev YM, Popov MV. The functional state of hepato-biliary system in the patients with chronic calculous cholecystitis in the stage of exacerbation. *Acta Gastroenterologica Belgica* 2007; **70**: A33.
 34. **Roda E**. Changes of biliary lipid secretion and bile acid pool size in pathogenesis of cholesterol gallstones. *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones – Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research (Falk Symposium No. 84)*, 1995: A26.
 35. **Roda E**, Cipolla A, Bazzoli F. Modifications in biliary lipid secretion and bile acid kinetics in the pathogenesis of cholesterol gallstones. In: Fromm H, Leuschner U, editors. *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research*. Dordrecht: Kluwer, 1996: 176-179.
 36. **Honda A**, Yoshida T, Tanaka N, Matsuzaki Y, He B, Shoda J, Osuga T. Increased bile acid concentration in liver tissue with cholesterol gallstone disease. *J Gastroenterol* 1995; **30**: 61-66.
 37. **Lesage GD**, Schteingart CD, Hofmann AF. Effect of bile acid hydrophobicity on biliary transit time and intracellular mobility: a comparison of four fluorescent bile acids analogues. *Gastroenterology*. 1994; **106**: A929.
 38. **Farrel GC**. Liver disease caused by drugs, anesthetics, and toxins. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 1221-1252.
 39. **Sherlock S**, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*. 9th ed. Oxford: Blackweel Scientific Publications, 1993. 649 p.
 40. **Lee SP**, Park HZ, Madani H, Kaler EW. Partial characterization of a nonmicellar system of cholesterol solubilization in bile. *Amer J Physiol* 1987; **252**: G374-G384.
 41. **Turumin JL**, Shanturov VA. Pathogenesis and treatment of cholesterol gallstone disease. XIV International Bile Acid Meeting "Bile Acids in Hepatobiliary Diseases – Basic Research and Clinical Application" (Falk Symposium No. 93), 1996: A104.
 42. **Jacyna MR**, Ross PE, Hopwood H, Bouchier IAD. Studies on the mechanism of non-visualization of diseased human gallbladders during oral cholecystography. *Postgrad Med J* 1988; **64**: 931-935.
 43. **Turumin JL**, Shanturov VA. The disturbance of the gallbladder bile formation in-patients with cholesterol gallstone disease. XIV International Bile Acid Meeting "Bile Acids in Hepatobiliary Diseases – Basic Research and Clinical Application" (Falk Symposium No. 93), 1996: A105.
 44. **Jazrawi PP**, Pazzi P, Petroni ML, Northfield TC. Postprandial refilling and turnover of bile: a novel approach to assessing gallbladder stasis in cholelithiasis. *Gastroenterology* 1995; **109**: 582-591.
 45. **Carey MC**. Formation and growth of cholesterol gallstones: the new synthesis. In Fromm H, Leuschner U, editors. *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research*. Dordrecht: Kluwer, 1996: 147-175.
 46. **Carey MC**, Cahalane MJ. Whither biliary sludge? *Gastroenterology* 1988; **95**: 508-523.
 47. **Carey MC**, LaMont JT. Cholesterol gallstone formation. 1. Physical-chemistry of bile and biliary lipid secretion. *Prog Liver Dis* 1992; **10**: 139-163.
 48. **LaMont JT**, Carey MC. Cholesterol gallstone formation. 2. Pathogenesis and pathomechanics. *Progr Liver Dis* 1992; **10**: 165-191.
 49. **Carey MC**. Pathogenesis of gallstones. *Amer J Surg* 1993; **165**: 410-419.
 50. **Carey MC**. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: some radical new concepts. In: Gerok W, Loginov AS, Pokrowskij VI, editors. *New Trends in Hepatology* 1996. Dordrecht: Kluwer, 1996: 64-83.

51. **Honda A**, Yoshida T, Tanaka N, Matsuzaki Y, He B, Shoda J, Osuga T. **Increased bile acid concentration in liver tissue with cholesterol gallstone disease.** *J Gastroenterol* 1995; **30**: 61-66.
52. **Geraghty JM**, Goldin RD. **Liver changes associated with cholecystitis.** *J Clin Pathol* 1994; **47**: 457-60.
53. **Zubovski GA**. **Radio and ultrasonic diagnosis of biliary tract diseases.** Moscow: Medicine, 1987: 36-174.
54. **Bayerderffer E**, Mannes GA, Richter WO, Ochsenkuhn T, Wiebecke B, Kepcke W, Paumgartner G. **Increased serum deoxycholic acid levels in men with colorectal adenomas.** *Gastroenterology* 1993; **104**: 145-151.
55. **Bayerderffer E**, Mannes GA, Richter WO, Ochsenkuhn T, Seeholzer G, Kepcke W, Wiebecke B, Paumgartner G. **Decreased high-density lipoprotein cholesterol and increased low-density cholesterol levels in patients with colorectal adenomas.** *Ann Intern Med* 1993; **118**: 481-487.
56. **Bayerderffer E**, Mannes GA, Ochsenkuhn T, Dirschedl P, Paumgartner G. **Variation of serum bile acids in patients with colorectal adenomas during a one-year follow-up.** *Digestion* 1994; **55**: 121-129.
57. **Bayerderffer E**, Mannes GA, Ochsenkuhn T, Dirschedl P, Wiebecke B, Paumgartner G. **Unconjugated secondary bile acids in the serum of patients with colorectal adenomas.** *Gut* 1995; **36**: 268-273.
58. **Ekbom A**, Yuen J, Adami HO, McLaughlin JK, Chow WH, Persson I, Fraumeni JF. **Cholecystectomy and colorectal cancer.** *Gastroenterology* 1993; **105**: 142-147.
59. **Goldbohm RA**, van den Brandt PA, van Veer P, Dorant E, Sturmans F, Hermus RJ. **Cholecystectomy and colorectal cancer: evidence from a cohort study on diet and cancer.** *Int J Cancer* 1993; **53**: 735-739.
60. **Johansen C**, Chow WH, Jorgensen T, Mellekjær L, Engholm G, Olsen JH. **Risk of colorectal cancer and other cancers in patients with gallstones.** *Gut* 1996; **39**: 439-443.
61. **Chow WH**, Johansen C, Gridley G, Mellekjær L, Olsen JH, Fraumeni JF. **Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas.** *Br J Cancer* 1999; **79**: 640-644.
62. **Strom BL**, Soloway RD, Rios-Dalenz J, Rodriguez-Martinez HA, West SL, Kinman JL, Crowther RS, Taylor D, Polansky M, Berlin JA. **Biochemical epidemiology of gallbladder cancer.** *Hepatology* 1996; **23**: 1402-1411.
63. **Barthet M**, Affriat C, Bernard JP, Berthezene P, Dagorn JC, Sahel J. **Is biliary lithiasis associated with pancreatographic changes?** *Gut* 1995; **36**: 761-765.
64. **Portincasa P**, Di Ciaula A, Palmieri V, Velardi A, VanBerge Henegouwen G.P, Palasciano G. **Impaired gallbladder and gastric motility and pathological gastro-oesophageal reflux in gallstone patients.** *Eur J Clin Invest* 1997; **27**: 653-661.
65. **Stein HJ**, Kauer WKH, Feussner H, Siewert JR. **Bile acids as components of the duodenogastric refluxate: detection, relationship to bilirubin, mechanism of injury, and clinical relevance.** *Hepatogastroenterology* 1999; **46**: 66-73.
66. **Fukumoto Y**, Murakami F, Andoh M, Mizumachi S, Okita K. **Effects of the elevation of serum bile acids on gastric mucosal damage.** *Hepatol Res* 1999; **14**: 195-203.