

УДК: 616.361-002

¹Тюрюмин Я.Л., ²Шантуров В.А., ³Тюрюмина Е.Э.

¹Иркутский филиал РГУФКСМиТ. 664050, г. Иркутск, ул. Байкальская, 267.

²Центр компьютерной томографии. 664009, г. Иркутск, ул. Красноярская, 11 Б.

³ФГБНУ ИНЦХиТ. 664079, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.

Механизм формирования «литогенной» желчи

Резюме. Снижение абсорбционной (снижение абсорбции воды и билиарного холестерина из фосфолипидных везикул), концентрационной (снижение концентрации общих желчных кислот в пузырной желчи), эвакуаторной функций (снижение пузырно-зависимого выхода билиарного холестерина) и увеличение секреторной функции (гиперсекреция гликопротеинового муцина эпителиальными клетками) желчного пузыря способствует формированию хронического «внутрипузырного» холестаза и «литогенной» пузырной желчи. Увеличение циклов пузырно-независимой энтерогапатической циркуляции желчных кислот и билиарного холестерина, концентрации гидрофобной гепатотоксичной дезоксихолевой желчной кислоты в гепатоцитах снижает желчно-кислото-независимый тип секреции печеночной желчи и повышает секрецию билиарного холестерина в печеночную желчь, стимулирует формирование хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза и «литогенной» печеночной желчи.

Ключевые слова: холестерин, желчные кислоты, энтерогапатическая циркуляция, желчный пузырь, абсорбция.

¹Tyuryumin Y.L., ²Shanturov V.A., ³Tyuryumina E.E.

¹Irkutsk branch of the Russian State University of Physical Education, Sport, Youth and Tourism, 664050, 267 Baikalskaya street, Irkutsk, Russia.

²Centre of Computer tomography, 664009, 11B Krasnojarskaya street, Irkutsk, Russia.

³Irkutsk scientific centre of surgery and traumatology, 664079, 1 Borzov Revoluzii street. Irkutsk, Russia.

Pathophysiology of "lithogenic" bile

Abstract. The reduce of absorption function (the decrease of absorption of water and biliary cholesterol from phospholipid vesicles), concentration function (the decrease of concentration of total bile acids in the gallbladder bile) and evacuation function (the decrease of "gallbladder-dependent" output of biliary cholesterol) of the gallbladder and the increase of secretory function (the hypersecretion of glycoprotein mucin from the epithelial cells) of the gallbladder promote the formation of chronic "intragallbladder" cholestasis ("bile" stasis) and the "lithogenic" gallbladder bile. The increase of "gallbladder-independent" enterohepatic circulation of bile acids and biliary cholesterol, the increase of the hydrophobic hepatotoxic deoxycholic acid formation and its accumulation in hepatocytes promote the decrease of bile acid-independent hepatic bile secretion and the hypersecretion of biliary cholesterol, and stimulate the formation of chronic "intrahepatic" cholestasis and the "lithogenic" hepatic bile.

Key words: cholesterol, bile acids, enterohepatic circulation, absorption, gallbladder.

Контактное лицо:

Тюрюмин Яков Леонидович

д.м.н., профессор кафедры естественных наук с курсом медико-биологических дисциплин, Иркутский филиал ФБГОУ ВО РГУФКСМиТ, 664050, г. Иркутск, ул. Байкальская, 267. Тел.: (3952) 35-38-12, (3952) 35-96-90, e-mail: jac55155tur55@yandex.ru

Contact person:

Tyuryumin Yakov L.

doctor of medical sciences, professor of the Chair of natural sciences with course of medicobiological disciplines of Irkutsk branch of the Russian State University of Physical Education, Sport, Youth and Tourism, 267 Baikalskaya Street, Irkutsk, Russian Federation, 664050, Tel.: (3952) 35-38-12, e-mail: jac55155tur55@yandex.ru

Снижение абсорбционной функции желчного пузыря и компоненты «литогенной» пузырной желчи

Ранее *in vitro* изучена абсорбционная функция желчного пузыря (не визуализирующегося при пероральной холецистографии) после холецистэктомии у больных холестериновой желчнокаменной болезнью (ХЖКБ) [9]. Обнаружено снижение абсорбции ионов Na^+ (ионы Na^+ – маркер абсорбции воды) и преобладание секреции ионов Na^+ из слизистой желчного пузыря [18]. Уровень снижения абсорбции ионов Na^+ зависел 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 [18]. У больных ХЖКБ продемонстрировано 2-х кратное уменьшение поступления печеночной желчи в желчный пузырь до и после его опорожнения [10, 14, 22]. Как следствие, 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 [2, 12, 15, 30]. В пузырной желчи концентрация общих желчных кислот падает и составляет 69 моль%, фосфолипидов – 21 моль% и холестерина – 10 моль% [2]. *In vitro*, на модели перфузируемого желчного пузыря, полученного после холецистэктомии у больных ХЖКБ, продемонстрировано снижение абсорбции меченого билиарного холестерина слизистой желчного пузыря [3]. 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 [2, 15, 17]. В печеночной и пузырной желчи снижается процентное содержание холестерина кислоты, хенодесоксихолевой кислоты, литохолевой кислоты и повышается процентное содержание десоксихолевой кислоты [27, 30].

В пузырной желчи содержание протеинов повышается до 2.03 ± 0.60 мг/мл, апопротеинов A-I – до 75 ± 8 мкг/мл, апо A-II – до 104 ± 6 мкг/мл, гликопротеинового муци-

на – до 380 ± 87 мкг/мл [30]. В 50% образцах пузырной желчи с множественными холестериновыми желчными камнями и высокой скоростью преципитации кристаллов моногидрата холестерина концентрация α_1 -кислого гликопротеина (104 ± 69 мкг/мл) в 2 раза выше, чем в контроле (52 ± 26 мкг/мл) [21]. При этом показана отрицательная корреляция между ней и временем нуклеации кристаллов моногидрата холестерина в пузырной желчи ($r = -0.49$, $p < 0.01$) [21]. У больных ХЖКБ концентрация иммуноглобулина G в пузырной желчи может повышаться в 8 раз (с 69 ± 30 до 559 ± 89 vs 404 ± 68 мкг/мл и 299 ± 86 vs 272 ± 134 мкг/мл в контроле, соответственно) [20]. J.F.Miquel et al. 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 [17]. Предполагается, что увеличение содержания иммуноглобулина G в пузырной желчи происходит за счет повышения его секреции из слизистой желчного пузыря [26]. 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 [20]. Аминопептидаза N является мембраносвязанным ферментом, располагающимся на базальной мембране гепатоцитов [20]. Учащение энтерогепатической циркуляции желчных кислот и повышение концентрации гидрофобной десоксихолевой желчной кислоты может способствовать сольюбилизации аминопептидазы N из базальной мембраны гепатоцитов и увеличению ее секреции в печеночную желчь [20]. Гидрофобные желчные кислоты могут увеличивать преципитацию кристаллов моногидрата холестерина в модельной желчи [33].

Влияние гиперсекреции гликопротеинового муцина на формирование «литогенной» пузырной желчи

Перенасыщенная холестерином пузырная желчь вызывает асептическое воспаление слизистой желчного пузыря и стимулирует гиперсекрецию гликопротеинового муцина [2, 23, 24, 25]. 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) [11, 27, 28].

Концентрация простагландинов E_2 , F_{2a} и гликопротеинового муцина выше в пузырной желчи, чем в печеночной, и больше у больных ХЖКБ, чем у здоровых людей [8]. Имеется положительная связь между концентрациями гликопротеинового муцина и простагландинов E_2 ($r = +0.55$, $p < 0.01$) и F_{2a} ($r = +0.83$, $p < 0.01$) в пузырной желчи больных ХЖКБ [8]. Повышение уровня простагландинов E_2 , F_{2a} и гликопротеинового муцина в пузырной желчи положительно коррелирует со степенью воспаления в стенке желчного пузыря [8]. 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_{2a} [29]. Исследование стенки желчного пузыря, полученной после холецистэктомии от больных с острым калькулезным холециститом, показало повышенную продукцию в ней простагландинов [24, 29]. 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 [5]. По-видимому, наряду с обструкцией пузырного протока существуют дополнительные внутрипузырные факторы, стимулирующие простагландин-синтезу в слизистой желчного пузыря [19, 24, 29].

Кроме простагландинов, интерлейкины IL-1, IL-2 и IL-8 могут повы-

шать секрецию гликопротеинового муцина и снижать всасывание воды слизистой желчного пузыря. Кристаллы моногидрата холестерина, расположенные на ее эпителиальных клетках, снижают абсорбцию воды, но не влияют на секрецию гликопротеинового муцина [17, 23]. 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. In vitro продемонстрировано, что только при увеличении концентрации гликопротеинового муцина более 2.0 мг/мл в пузырной желчи наблюдается агрегация его мономеров, растет вязкость и скорость преципитации кристаллов моногидрата холестерина [16].

Гипомоторная дисфункция желчного пузыря – одна из причин формирования «литогенной» пузырной желчи

У больных ХЖКБ отмечено снижение процента опорожнения желчного пузыря после желчегонного завтрака, что свидетельствует о его гипомоторной дисфункции [1, 2]. Уменьшение эвакуаторного объема желчного пузыря связывают с низкой скоростью роста концентрации холецистокинина в сыворотке крови или с уменьшением количества рецепторов к холецистокинину на гладкомышечных клетках желчного пузыря [13, 35]. Введение дезоксихолевой и хенодезоксихолевой желчных кислот в двенадцатиперстную кишку снижает холецистокинин-стимулированную сократительную способность желчного пузыря. M.Yoheda et al. показали отрицательную связь между эвакуаторной функцией желчного пузыря и степенью воспаления в его стенке [34]. Это связано с повышенной продукцией простаглицина. Фиброз мышечных клеток желчного пузыря может являться основной причиной снижения сократимости желчного пузыря. Ослабленная реакция гладкомышечных волокон желчного пузыря на холецистокинин является причиной его гипомоторной дисфункции, способствующая реализации первичной нуклеации кристаллов моногидрата холестерина в пузырной желчи [2, 13, 34, 35].

Механизм формирования «литогенной» пузырной желчи

Ранее была предложена концепция патогенеза холестериновой желчнокаменной болезни и универсальный механизм формирования «литогенной» пузырной и печеночной желчи [31, 32]. Позднее была показана повышенная экспрессия циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) в гладкомышечных клетках и эпителиальных клетках стенки желчного пузыря, полученных после холецистэктомии от больных хроническим калькулезным холециститом (ХХ) [6, 8, 19]. Выявлена положительная корреляция между выраженностью воспаления в стенке желчного пузыря и выраженностью экспрессии ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках. Также у больных ХХ выявлена отрицательная корреляция между абсорбционной функцией желчного пузыря и толщиной стенки желчного пузыря [14].

Полученные данные свидетельствуют: 1). Избыточная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках может быть причиной гипомоторной дисфункции желчного пузыря и болевого синдрома; 2). 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; 3). Повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках и эпителиальных клетках желчного пузыря может быть причиной хронического асептического воспаления, снижения абсорбции воды и «пассивного» пассажа печеночной желчи в желчный пузырь.

Эти факторы могут способствовать формированию 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 гидрофиль-

ных 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 в 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.

У больных хроническим некалькулезным холециститом с билиарным сладжем снижение абсорбционной (снижение абсорбции воды и билиарного холестерина из фосфолипидных везикул), концентрационной (снижение концентрации общих желчных кислот в пузырной желчи) и эвакуаторной функций (снижение пузырьно-зависимого выхода билиарного холестерина) и увеличение секреторной функции (гиперсекреция гликопротеинового муцина эпителиальными клетками) желчного пузыря способствует формированию хронического «внутрипузырного» холестаза и «литогенной» пузырной желчи и предрасполагает к образованию холестериновых желчных камней [10, 14, 31, 32].

Механизм формирования «литогенной» печеночной желчи

Снижение эвакуаторной функции желчного пузыря уменьшает «активный» пассаж печеночной желчи в желчный пузырь [2, 10, 22, 31]. Это сопровождается снижением концентрации общих желчных кислот и увеличением концентрации билиарного холестерина в фосфолипидных везикулах и способствует увеличению времени для преци-

питании кристаллов моногидрата холестерина и формирования холестериновых желчных камней [2]. Уменьшение абсорбции воды в стенке желчного пузыря ограничивает «пассивный» пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и увеличивает – в двенадцатиперстную кишку [45, 46]. Уменьшение поступления печеночной желчи в желчный пузырь повышает ее выделение в двенадцатиперстную кишку, увеличивает количество циклов пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот и стимулирует образование гидрофобной гепатотоксичной дезоксихолевой желчной кислоты [10, 12, 22, 27].

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 [4, 7]. Таким образом, снижение пассажа печеночной желчи в желчный пузырь и, соот-

ветственно, увеличение пассажа печеночной желчи в двенадцатиперстную кишку является причиной повышения частоты циклов пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот и возникновения хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза [19, 45, 46].

У больных хроническим калькулезным холециститом увеличено образование гидрофобной гепатотоксичной дезоксихолевой желчной кислоты и накопление ее в гепатоцитах, формирование морфологических изменений в печени (неспецифический реактивный гепатит) и возникновение хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза [4, 7]. Хронический «мягкий» внутрипеченочный холестаз характеризуется снижением объема секреции печеночной желчи и повышением в ней концентрации холестерина, общих желчных кислот и общих протеинов [19]. Увеличение циклов пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции билиарного холестерина способствует повышению концентрации холестерина в печеночной желчи и содержанию билиарного

холестерина в фосфолипидных везикулах [15, 45, 46]. Повышение уровня общих желчных кислот в печеночной желчи снижает стабильность фосфолипидных везикул кристаллов моногидрата холестерина [15, 45, 46]. Мы полагаем, что 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 [19, 45, 46].

Таким образом, снижение абсорбционной, концентрационной, эвакуаторной функций и повышение секреторной функции желчного пузыря способствует формированию хронического «внутрипузырного» холестаза и «литогенной» пузырной желчи, хронический «мягкий» внутрипеченочный холестаз – «литогенной» печеночной желчи. Эти два фактора определяют формирование холестериновых желчных камней.

Литература

- Behar J. Gallbladder contraction in patients with pigment and cholesterol stones / Behar J., Lee K.Y., Thompson W.R., Biancani P./Carey M.C. Formation and growth of cholesterol gallstones: the new synthesis / Carey M.C. // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research* [eds. H. Fromm, U. Leuschner]. – Dordrecht: Kluwer, 1996. – P. 147-175.
- Corradini S.G. Recent studies on the pathogenesis of cholelithiasis: the role of the gallbladder epithelium / Corradini S.G., Liguori F. // *Recenti Prog. Med.* – 2001. – Vol. 92 (7-8). – P. 471-476.
- Geraghty J.M. Liver changes associated with cholecystitis / Geraghty J.M., Goldin R.D. // *J. Clin. Pathol.* – 1994. – Vol. 47 (5). – P. 457-60.
- Goldman G. Biliary colic treatment and acute cholecystitis prevention by prostaglandin inhibitors / Goldman G., Kahn P.J., Alon R. et al. / Golubev S.S. The expression of cyclooxygenase-2 in the gallbladder wall of the patients with chronic calculous cholecystitis / Golubev S.S., Kozlova N.M., Turumin J.L., Raevskaja L.Ju. // *Acta Gastroenterol. Belg.* – 2007. – Vol. 70 (1). – Abstr. 31.
- Honda A. Increased bile acid concentration in liver tissue with cholesterol gallstone disease / Honda A., Yoshida T., Tanaka N. et al. // *J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 30 (1). – P. 61-66.
- Inoue T. The pathophysiological characteristics of bile from patients with gallstones: the role of prostaglandins and mucin in gallstone formation / Inoue T., Mashima Y. / Jacyna M.R. Studies on the mechanism of non-visualization of diseased human gallbladders during oral cholecystography / Jacyna M.R., Ross P.E., Hopwood H., Bouchier I.A.D. / Jazrawi P.P. Postprandial gallbladder motor function: refilling and turnover of bile in health and in cholelithiasis / Jazrawi P.P., Pazzi P., Petroni M.L. et al. / Kano M. 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 / Kano M., Shoda J., Irimura T. et al. / Keulemans Y.C. Hepatic bile versus gallbladder bile: a comparison of protein and lipid concentration and composition in cholesterol gallstone patients / Keulemans Y.C., Mok K.S., de Wit L.T. et al. // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 28 (1). – P. 11-16.
- Klueppelberg U.G., Molero X., Gaisano H.Y., Miller L.J. Neurohormonal aspects of gallbladder contractility in gallstone disease: the role of cholecystokinin / Klueppelberg U.G., Molero X., Gaisano H.Y., Miller L.J. // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches* [eds. W. Swobodnik, H. Ditschuneit, R.D. Soloway]. – Berlin: Springer-Verlag, 1990. – P. 67-86.
- Kozlova N.M. The functional state of hepato-biliary system in the patients with chronic calculous cholecystitis in the stage of exacerbation / Kozlova N.M., Turumin J.L., Galeev Y.M., Popov M.V. // *Acta Gastroenterol. Belg.* – 2007. – Vol. 70 (1). – Abstr. 33.
- Lee S.P. Partial characterization of a nonmicellar system of cholesterol solubilization in bile / Lee S.P., Park H.Z., Madani H., Kaler E.W. / Levy P.F. Human gallbladder mucin accelerates nucleation of cholesterol in artificial bile / Levy P.F., Smith B.F., LaMont J.T. / Miquel J.F. Isolation and purification of human biliary vesicles with potent cholesterol-nucleation-promoting activity / Miquel J.F., Rigotti A., Rojas E. et al. // *Clin. Sci.* – 1992. – Vol. 82 (2). – P. 175-180.
- Nilsson B. Inflammation reduces mucosal secretion of hydrogen ions and impairs concentrating function and luminal acidification in feline gallbladder / Nilsson B., Friman S., Thune A. et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 30 (10). – P. 1021-1026.
- Nilsson B. Role of cyclooxygenase-2 for fluid secretion by the inflamed gallbladder mucosa / Nilsson B., Delbro D., Hedin L. et al. // *J. Gastrointest. Surg.* – 1998. – Vol. 2 (3). – P. 269-277.
- Nunez L. Biliary aminopeptidase-N and the cholesterol crystallization defect in cholelithiasis / Nunez L., Amigo L., Mingrone G. et al. // *Gut.* – 1995. – Vol. 37 (3). – P. 422-426.
- Nuutinen H. Biliary alpha 1-acid glycoprotein concentrations in gallstone-free controls and in patients with multiple or solitary cholesterol gallstones / Nuutinen H., Abei M., Schwarzendrube J. et al. // *Dig. Dis. Sci.* – 1995. – Vol. 40 (8). – P. 1786-1791.
- Pazzi P. Postprandial refilling and turnover: specific gallbladder motor function defects in patients with gallstone recurrence / Pazzi P., Petroni M.L., Prandini N. et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 12 (7). – P. 787-794.
- Prystowsky J.B. The inflammatory effects of crystalline cholesterol monohydrate in the guinea pig gallbladder in vivo / Prystowsky J.B., Rege R.V. // *Surgery.* – 1998. – Vol. 123 (3). – P. 258-263.
- Roslyn J.J. Roles of lithogenic bile and cystic duct occlusion in the pathogenesis of acute cholecystitis / Roslyn J.J., DenBesten L., Thompson J.E.Jr., Silverman B.F. // *Amer. J. Surg.* – 1980. – Vol. 140 (1). – P. 126-130.
- Sahlin S. Quantitative ultrastructural studies of gallbladder epithelium in gallstone free subjects and patients with gallstones / Sahlin S., Ahlberg J., Einarsson K. et al. // *Gut.* – 1990. – Vol. 31 (1). – P. 100-105.
- Sanabria J.R. Effect of deoxycholate on immunoglobulin G concentration in bile: studies in humans and pigs / Sanabria J.R., Upadhyaya A., Mullen B. et al. // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 21 (1). – P. 215-222.
- Shoda J. 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 / Shoda J., He B.F., Tanaka N. et al. // *Hepatology*. – 1995. – Vol. 21 (5). – P. 1291-1302.
20. Shoda J. Increased biliary group II phospholipase A2 and altered gallbladder bile in patients with multiple cholesterol stones / Shoda J., Ueda T., Ikegami T. et al. // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 112 (6). – P. 2036-2047.
21. Strasberg S.M. Cholelithiasis and acute cholecystitis / Strasberg S.M. // *Baill. Clin. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 11 (4). – P. 643-661.
22. Swobodnik W. Total biliary protein, mucus glycoproteins, cyclic-AMP, and apolipoproteins in the gallbladder bile of patients with cholesterol stones and stone-free controls / Swobodnik W., Wenk H., Janowitz P. et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1991. – Vol. 26 (7). – P. 771-778.
23. Turumin J.L. Pathogenesis and treatment of cholesterol gallstone disease / Turumin J.L., Shanturov V.A. // XIV International Bile Acid Meeting “Bile Acids in Hepatobiliary Diseases – Basic Research and Clinical Application”: Abstr. Book. – Freiburg, Germany, 1996. – Abstr. 104P.
24. Turumin J.L. The disturbance of the gallbladder bile formation in-patients with cholesterol gallstone disease / Turumin J.L., Shanturov V.A. // XIV International Bile Acid Meeting “Bile Acids in Hepatobiliary Diseases – Basic Research and Clinical Application”: Abstr. Book. – Freiburg, Germany, 1996. – Abstr. 105.
25. Van Erpecum K.J. Effects of bile salt hydrophobicity on crystallization of cholesterol in model bile / Van Erpecum K.J., Portincasa P., Gadellaa M. et al. // *Europ. J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 26 (7). – P. 602-608.
26. Yoneda M. Measurement of calcium contents of gallstones by computed tomography and relationship between gallbladder function and calcification of gallstones / Yoneda M., Tamasawa N., Makino I. et al. // *Gastroenterol. Jap.* – 1990. – Vol. 25 (4). – P. 478-484.
27. Zhu J. Gallbladder motor function, plasma cholecystokinin and cholecystokinin receptor of gallbladder in cholesterol stone patients / Zhu J., Han T.Q., Chen S. et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11 (11). – P. 1685-1689.

Список аббревиатур, использованных в статье: ХЖКБ – холестериновая желчнокаменная болезнь; ХКХ – хронический калькулезный холецистит; ХК -