

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФИЗИОЛОГИИ ЖЕЛЧИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

© Геннадий Георгиевич Родионов¹, Юрий Павлович Успенский^{2, 3},
Юлия Александровна Фоминых^{2, 3}, Кямаля Низамитдиновна Наджафова²,
Аделя Руслановна Искалиева², Антон Викторович Кощеев⁴,
Игорь Игнатьевич Шантырь¹, Екатерина Владимировна Светкина¹

¹ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. 197082, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Контактная информация: Кямаля Низамитдиновна Наджафова — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: kyamalyok@yandex.ru

Поступила: 10.04.2022

Одобрена: 29.04.2022

Принята к печати: 11.05.2022

РЕЗЮМЕ. В данной статье обсуждается, каким составом и свойствами обладает желчь в нормальных физиологических условиях, как протекают сложные процессы синтеза и рециркуляции желчных кислот — важнейшего компонента желчи, и как меняются состав и свойства желчи при желчнокаменной болезни. В статье также приведены данные оригинального исследования, в котором впервые определены абсолютные значения содержания желчных кислот в пузырной желчи пациентов с желчнокаменной болезнью методом хромато-масс-спектрометрии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: желчь; желчнокаменная болезнь; желчные кислоты; хромато-масс-спектрометрия желчных кислот.

SOME ASPECTS OF BILE PHYSIOLOGY IN NORM AND IN PATHOLOGY

© Gennady G. Rodionov¹, Yury P. Uspenskiy^{2, 3}, Yulia A. Fominykh^{2, 3},
Kyamalya N. Nadzhafova², Adelya R. Iskalieva², Anton V. Kosheev⁴,
Igor I. Shantyr¹, Ekaterina V. Svetkina¹

¹ The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia. 197082, Saint-Petersburg, str. Optometrists, 54

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

³ First Saint-Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41; 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., 47

Contact information: Kyamalya N. Nadzhafova — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: kyamalyok@yandex.ru

Received: 10.04.2022

Revised: 29.04.2022

Accepted: 11.05.2022

SUMMARY. This article discusses the composition and properties of bile in normal physiological conditions, how the complex processes of synthesis and recycling of bile acids — the most important component of bile — proceed, and how the composition and properties of bile change in

cholelithiasis. The article also presents data from an original study in which the absolute values of the content of bile acids in the cystic bile of patients with cholelithiasis by chromatography-mass spectrometry were determined for the first time.

KEY WORDS: bile, gallstone disease, bile acids, chromatography-mass spectrometry of bile acids.

ВВЕДЕНИЕ

История изучения гуморальных сред организма уходит корнями в давние века. Еще на заре истории медицины Гиппократ впервые сформулировал учение о «соках» тела. Он развил идею, позаимствованную из философии Эмпедокла, полагавшего, что Вселенная создана из четырех основных элементов — земли, воздуха, огня и воды, и что все известные вещества представляют собой различные сочетания этих элементов. Что же касается человеческого тела, то в нем эти элементы принимают форму четырех жидкостей, или «соков», организма: крови, черной желчи, желтой желчи и слизи (флегмы). Эти «соки», по Гиппократу, составляют основу человеческого тела и могут служить причиной болезни либо здоровья, в зависимости от их соотношения, избытка или недостатка.

Оставленное Гиппократом наследие позволило Галену, личному врачу императора Марка Аврелия, сформулировать учение о четырех типах темпераментов и увязать их с теорией «телесных соков», чтобы объяснить индивидуальные различия в поведении и доминирующих эмоциях людей. Согласно Галену, сангвинический темперамент или чрезмерная веселость обусловлены избытком крови, а меланхолический темперамент — избытком черной желчи. Повышенное содержание слизи — причина флегматичности, а чрезмерное содержание в организме желтой желчи — причина холерического темперамента (вспыльчивость, вспышки гнева).

Желчь (лат. *bilis*) — выделяемая печенью и накапливаемая в желчном пузыре жидкость, горькая на вкус, имеющая специфический запах, зеленоватый или желтоватый цвет.

Сегодня нам известно, что желчь — важная субстанция нашего организма. Она выполняет различные функции в организме человека [6]:

- эмульгирует жиры, увеличивая их поверхность для гидролиза липазой;
- повышает активность панкреатических и кишечных ферментов;

- нейтрализует кислый желудочный химус;
- инактивирует пепсины;
- способствует всасыванию жирорастворимых витаминов, аминокислот, холестерина, солей кальция;
- участвует в пристеночном пищеварении, облегчая фиксацию ферментов на микроворсинках кишки;
- усиливает моторику кишечника;
- стимулирует желчеобразование и желчевыделение;
- тормозит развитие патогенной флоры, предупреждает гнилостные процессы в кишечнике.

Рассмотрим некоторые особенности состава и физиологии желчи в организме человека.

О ФИЗИОЛОГИИ ЖЕЛЧИ И ПРОЦЕССАХ ЭНТЕРОГАПАТИЧЕСКОЙ ЦИРКУЛЯЦИИ

Желчь является важным продуктом метаболизма и непрерывно синтезируется в гепатоцитах. В сутки образуется примерно 0,5–1,5 литра желчи. Окончательно желчь формируется как пищеварительный сок в желчных протоках и депонируется в желчном пузыре, откуда через желчевыводящие протоки выделяется в двенадцатиперстную кишку.

Согласно концептуальной модели выделены «активный» и «пассивный» пассаж печеночной желчи. «Активный» пассаж зависит от объема опорожнения желчного пузыря после еды или в межпищеварительном периоде, «пассивный» пассаж связан со скоростью абсорбции воды в желчном пузыре. Во время «активного» пассажа поступает только 1 объем (из 6–9) печеночной желчи, во время «пассивного» пассажа — 5–8 объемов [13].

Как известно, желчь представляет собой сложную коллоидную систему, состоящую на 80% из воды, на 6% из неорганических и на 14% из органических компонентов. В сухом остатке желчи на долю холестерина приходится около 4%, фосфолипидов — 22%, желчных кислот (ЖК) — 67%, пигментов — 0,3–0,5%, белков — 4–5%. Микроэлементы, обнаруженные в желчи, включают натрий,

фосфор, калий, кальций, медь, цинк, железо, марганец, молибден, магний и стронций. Важнейшим неорганическим компонентом желчи является бикарбонат, создающий щелочную реакцию, — рН 7,3–8 [2].

Белки желчи представлены альбуминами, иммуноглобулинами G и M, аполипопротеинами AI, AII, B, CI и CII, трансферинном и альфа-2-макроглобином. Другие белки, которые были идентифицированы в желчи, но пока не определены количественно, включают эпидермальный фактор роста, инсулин, гаптоглобин, холецистокинин, лизосомальные гидроксилазы и амилазу. Некоторые из этих белков связывают холестерин и жирные кислоты и вовлечены в процессы нуклеации, кристаллизации холестерина.

Желчные пигменты, являющиеся малорастворимыми веществами, присутствуют в желчи, главным образом в виде конъюгатов билирубина со следами порфиринов и неконъюгированного билирубина.

Следует отметить, что по составу пузырная желчь отличается от печеночной. В желчном пузыре происходит всасывание воды и солей, поэтому пузырная желчь более вязкая, темная и густая. Доля сухого остатка в ней уменьшается до 20%, к желчи добавляется слизь желчных протоков и пузыря, рН снижается до 6,5–6,8.

Конечно же, ведущая роль в стабилизации физико-коллоидных свойств желчи принадлежит ЖК, которые являются основной составной частью желчи, на их долю приходится около 60% органических соединений желчи [4]. ЖК были открыты более 150 лет назад, с тех пор интерес к их роли в организме человека постоянно растет. Обусловлено это тем, что они вовлечены во многие физиологические процессы, нарушение которых способствует формированию широкого спектра гепатобилиарных и кишечных расстройств [4]. Однако ЖК долго оставались малоизученными из-за методических трудностей количественного определения. Совершенствование методов исследования позволило получить новые сведения о ЖК, их метаболизме, энтерогепатической циркуляции, содержании в крови, тканях, желчи [1, 8].

В желчи человека в основном содержатся холевая, дезоксихолевая и хенодезоксихолевая (ХДХК) кислоты, в небольшом количестве содержатся литохолевая кислота, а также аллохолевая и урсодезоксихолевая (УДХК) кислоты, являющиеся стереоизомерами холевой и ХДХК [4].

Желчные кислоты — амфифильные соединения, и на границе раздела двух сред их гидрофильная часть молекулы направлена в водную среду, а липофильная часть обращена в липидную среду. На этом основании их разделяют на гидрофобные и гидрофильные. К первой группе относятся холевая, дезоксихолевая и литохолевая, а ко второй — УДХК и ХДХК.

Гидрофобные ЖК оказывают важные пищеварительные эффекты: участвуют в эмульгации жиров, стимуляции панкреатической липазы, образовании мицелл с жирными кислотами, также они стимулируют выход в желчь холестерина и фосфолипидов, снижают синтез альфа-интерферона в гепатоцитах и обладают выраженным детергентным свойством.

Гидрофильные ЖК также обладают пищеварительными эффектами, при этом они снижают абсорбцию холестерина в кишечнике, его синтез в гепатоците и поступление в желчь. Кроме того, они уменьшают детергентное действие гидрофобных ЖК, стимулируют выработку альфа-интерферона гепатоцитами [4].

ЖК, синтезируемые из холестерина в печени, являются первичными. Вторичные ЖК образуются из первичных ЖК под влиянием кишечных бактерий, а третичные ЖК являются результатом модификации вторичных ЖК кишечной микрофлорой или гепатоцитами. Суммарное содержание ЖК составляет: холевая — 35%, ХДХК — 35%, дезоксихолевая — 25%, УДХК — 4%, литохолевая — 1% [4]. В физиологических условиях свободные ЖК практически не встречаются и секретируются преимущественно в виде конъюгатов с глицином или таурином. При этом образуются гликохолевая, таурохолевая, а также гликохенодезоксихолевая и таурохенодезоксихолевая кислоты (рис. 1) [5].

Именно ЖК ответственны за выполнение функций желчи, включающих элиминацию свободного и этерифицированного холестерина, гидрофобных метаболитов с молекулярной массой 300–500 дальтон, таких как билирубин и порфирины. Кроме того, ЖК способствуют выведению многих ксенобиотиков, лекарственных соединений и тяжелых металлов [5].

При приеме пищи желчь поступает в кишечник, и ЖК ускоряют липолизис и усиливают абсорбцию жирных кислот и моноглицеридов в тонкой кишке, где под воздействием липаз и при участии солей желчных

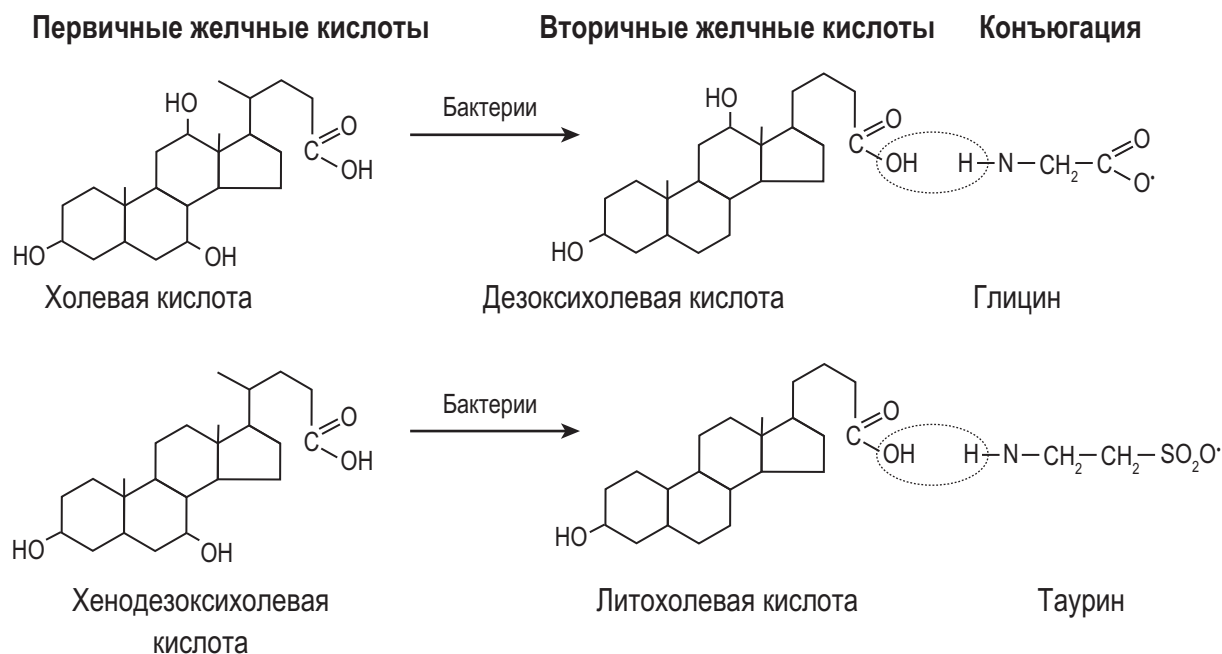


Рис. 1. Преобразования желчных кислот в enteroгепатическом цикле [22]

кислот образуется эмульсия, состоящая из липоидно-желчных комплексов. Эти комплексы активно всасываются энтероцитами и там распадаются, при этом жирные кислоты и моноглицериды остаются в энтероците, а ЖК поступают обратно в просвет кишки и вновь принимают участие в обмене жиров. Такой механизм позволяет максимально эффективно их использовать. ЖК влияют на синтез холестерина, при этом скорость синтеза холестерина в тонкой кишке зависит от концентрации желчных кислот в просвете кишечника [4].

Процесс желчеобразования непрерывен, за ночной период суток практически весь пул ЖК (около 4 грамм) находится в желчном пузыре. В то же время для нормального пищеварения в течение суток человеку необходимо 20–30 грамм ЖК. Это обеспечивается за счет процесса enteroгепатической циркуляции. ЖК, синтезированные в гепатоците, через систему желчных протоков попадают в двенадцатиперстную кишку, где принимают активное участие в процессах метаболизма и всасывания жиров. Большая часть ЖК всасывается преимущественно в дистальных отделах тонкой кишки в кровь и через систему воротной вены вновь доставляется в печень, где реабсорбируется гепатоцитами и вновь выделяется с желчью, заканчивая enteroгепатический кругооборот. В зависимости от характера и количества принятой пищи количество enteroгепатиче-

ских циклов в течение суток может достигать 5–10 [4].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЖЕЛЧИ ПРИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — одна из самых распространенных болезней пищеварительной системы. Распространенность ЖКБ демонстрирует постоянный рост и составляет в развитых странах 10–15% [14, 17]. По прогнозам ВОЗ при сохранении современных темпов роста к 2050 году ЖКБ будет страдать 20% населения.

Давно известны факторы риска ЖКБ, составляющие «правило 5 F»: женский пол (female), возраст старше 40 лет (forty), ожирение при индексе массы тела более 30 (fat), множественные беременности (fertile), диспепсия с метеоризмом (flatulent) [18]. И если раньше облик заболевания представляла пышнотелая дама в возрасте после 40 лет, рожавшая детей, то в наше время этот облик меняется.

В современном мире отмечается устойчивая тенденция к росту распространенности ЖКБ среди лиц молодого возраста. Уже не нонсенс выявление холелитиаза в детском возрасте с частотой около 5%. Наблюдается также изменение гендерного соотношения пациентов за счет увеличения количества заболевших мужчин. Если ранее соотношение женщин и мужчин составляло 5–6:1, то теперь оно составляет 2–3:1 [15]. Факторы

риска и патогенез заболевания довольно хорошо изучены. Однако некоторые аспекты метаболизма при ЖКБ по-прежнему вызывают дискуссии и требуют дальнейшего изучения.

Выделяют различные причины образования камней в желчном пузыре. Это ускоренная кристаллизация холестерина в перенасыщенной холестерином желчи, накопление холестерина в стенке или полости желчного пузыря; нарушения в обмене апобелка, ответственного за транспорт холестерина в клетку; гиподислипидемия желчного пузыря с длительным застоем желчи, гиперсекреция слизи на фоне воспаления в стенках желчевыводящих путей, дислипидемия [10, 20]. Важнейшим фактором риска болезни является наследственная предрасположенность. Описано около 50 генов, играющих ту или иную роль в патогенезе ЖКБ. В семьях с предрасположенностью к ЖКБ по линии матери эта патология встречается гораздо чаще, чем по линии отца [18].

Различные причины камнеобразования приводят к запуску двух основных патогенетических механизмов развития заболевания (табл. 1) [3].

Надо сказать, что процессы формирования литогенной желчи при дислипидемии и без нее различаются. У лиц без нарушений липидного обмена желчь перенасыщается холестерином вследствие уменьшения размера пула ЖК, содержания которых оказывается недостаточно для поддержания холестерина в растворенном состоянии [15]. При нарушениях липидного обмена происходит повышение экскреции холестерина в желчь и выпадение в осадок кристаллов моногидрата холестерина, что создает основу для формирования билиарного сладжа и конкрементов. Формирование липидного профиля сыворотки крови в свою очередь зависит от системы аполипипропротеинов. Аполипопротеины и рецепторы к ним контролируют уровень липидов плазмы и косвенно — скорость синтеза холестерина в печени [12]. Функционально важным аполипипропротеином, входящим в состав всех классов липопротеидов, является аполипипропротеин Е,

роль которого в формировании ЖКБ не подвергается сомнению. Согласно литературным данным, при ЖКБ у взрослых в 20% случаев выявляется фенотип Е4/Е3 [23]. Аллель Е4 сопряжена с гиперхолестеринемией и предрасполагает к развитию атеросклероза [25]. При изучении ассоциации генов-кандидатов с ЖКБ ученые продолжают выявлять гены, участвующие в гомеостазе холестерина [11].

Результаты проведенных в последние десятилетия исследований свидетельствуют о том, что холецистэктомия может вызвать неблагоприятные метаболические последствия. Предположительно, механизмы их развития опосредованы нарушенным транскишечным потоком ЖК, которые производят метаболические сигналы в отсутствие желчного пузыря и ритмических циклов в состоянии голодания и приема пищи и кормления [16].

Удаление желчного пузыря лишь избавляет организм от пораженного органа, не компенсируя сложных патофизиологических нарушений, наблюдающихся при ЖКБ, поэтому в большинстве случаев не может считаться окончательным этапом лечения. Проявления постхолецистэктомического синдрома, такие как холангиолитиаз и холедохолитиаз, развиваются нередко и становятся наиболее частой причиной рецидива болей и повторных операций [18]. До настоящего времени патогенетические механизмы литогенеза после холецистэктомии остаются недостаточно изученными, вероятной причиной рассматривается сохранение дисхолии желчи.

У больных хроническим калькулезным холециститом и после холецистэктомии повышена пузырно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот (рис. 2). Как следствие, у таких больных увеличено образование гидрофобной гепатотоксичной дезоксихолевой желчной кислоты и накопление ее в гепатоцитах, формирование морфологических изменений в печени (неспецифический реактивный гепатит) и возникновение холестаза [15].

У здоровых людей концентрация ЖК в крови весьма низкая и меняется в микромолярном диапазоне в зависимости от фазы пищеварения,

Таблица 1

Основные теории развития желчнокаменной болезни

Фундаментальная причина	Механизм камнеобразования
Застой желчи	Камнеобразование вследствие дискинезии желчных путей или изменений вязкости желчи
Литогенность желчи	Камнеобразование за счет изменения состава секретируемых желчных кислот вследствие метаболических нарушений

возраста, пола, физиологического статуса [26]. При развитии холестаза, независимо от его происхождения, уровни ЖК в крови резко возрастают, в этих случаях токсические свойства желчных кислот проявляют себя в полной мере [21]. Концентрация ЖК в гепатоцитах здоровых людей в 100–1000 раз ниже, чем в желчи [23]. Трудности распознавания побуждают искать более надежные и достаточно информативные методы их диагностики [9]. Количественное определение ЖК в сыворотке крови приобретает большое значение в целях диагностики и оценки эффективности лечения патологии гепатобилиарной системы.

Достаточно информативным является определение ЖК в биосубстратах методом хроматографии и масс-спектрометрии. Полученные данные можно использовать для дифференциации различной патологии печени и желчевыделительной системы, а также для изучения клиренса желчных кислот в нагрузочных пробах [19]. При ЖКБ точное определение содержания ЖК приобретает важное значение, особенно для оценки эффективности литолитической терапии и профилактики камнеобразования.

ДАННЫЕ ОРИГИНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Нашим коллективом выполнено исследование, в ходе которого определены уровни ЖК в пузырной желчи пациентов с ЖКБ ме-

тодом хромато-масс-спектрометрии (ХМСМ). В исследовании участвовало 26 пациентов в возрасте 18–45 лет с ЖКБ (камни в желчном пузыре), которым выполнялась плановая лапароскопическая холецистэктомия на базе 3-го хирургического отделения СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». У части пациентов (9 человек) по данным липидограммы наблюдались изменения липидного спектра крови — группа ЖКБ + ДЛ (дислипидемия), у остальных (17 человек) был нормальный липидный профиль крови — группа ЖКБ. Для исследования липидного спектра крови использовались образцы плазмы крови, забранной у пациентов перед проведением оперативного вмешательства. Образцы желчи были эвакуированы из желчного пузыря, удаленного в ходе плановой лапароскопической холецистэктомии.

Выполнение ХМСМ ЖК проводилось на базе ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Для выполнения данного лабораторного исследования использовалась хроматографическая колонка Zorbax SB-C18 150 мм×2,1 мм×5 мкм, режим элюирования — градиентный, скорость потока — 0,2 мл/мин, подвижная фаза А — 10 mM ацетат аммония+0,1% муравьиной кислоты — 30%, подвижная фаза В — метанол HPLC grade или аналогичный — 70%; с 10-й по 15-ю минуту фаза А — 80%, фаза В — 20%; с 20-й по 23-ю минуту фаза А — 10%, фаза В —

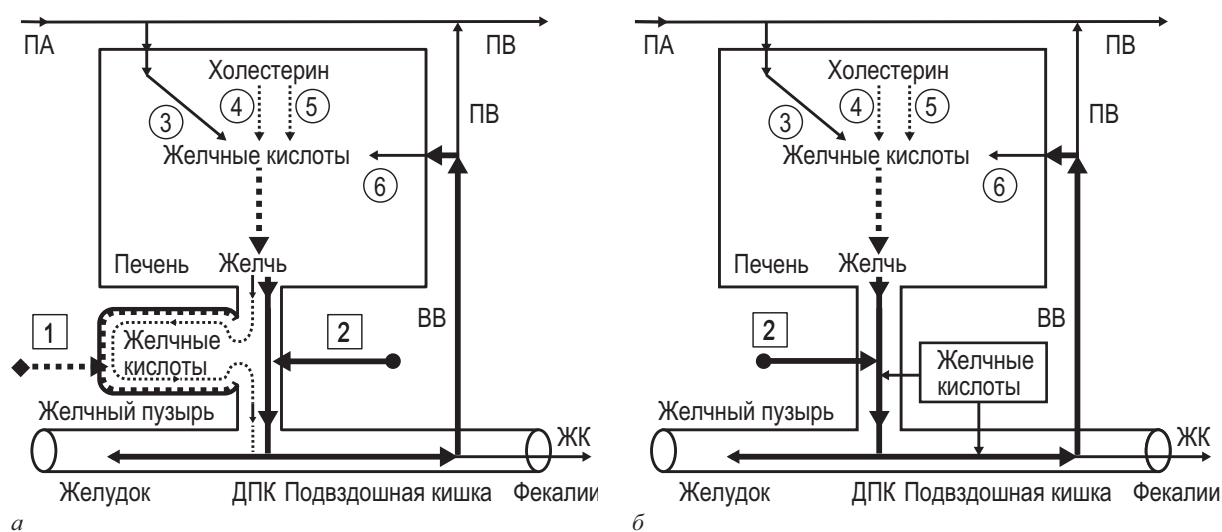


Рис. 2. Энтерогапатическая циркуляция желчных кислот у больных хроническим калькулезным холециститом (а) и у больных после холецистэктомии (б) [13]. 1 — пузырно-зависимая энтерогапатическая циркуляция желчных кислот; 2 — пузырно-независимая энтерогапатическая циркуляция желчных кислот; 3 — поступление желчных кислот в печень по печеночной артерии; 4 — синтез холестерной кислоты: холестерин-7 α -гидроксилаза; 5 — синтез хенодезоксистерной кислоты: холестерин-27-гидроксилаза; 6 — поступление желчных кислот в печень по воротной вене. ВВ — воротная вена; ДПК — двенадцатиперстная кишка; ЖК — желчные кислоты; ПА — печеночная артерия; ПВ — печеночная вена

90%, с 30-й по 40-ю минуту фаза А — 30%, фаза В — 70%. Аналитические сигналы обрабатывались при помощи программного обеспечения хромато-масс-спектрометра с использованием градуировочных зависимостей, рассчитываемых методом наименьших квадратов, учета и коррекции фона, при необходимости — учета взаимного влияния измеряемых веществ [19].

Референсные значения содержания различных ЖК в сыворотке крови разработаны лабораторией при изучении показателей у молодых здоровых лиц. Что касается уровней ЖК в желчи здоровых лиц, референсные значения не разработаны, а в имеющихся источниках мировой литературы в основном отражены процентные соотношения ЖК, абсолютные величины для отдельных ЖК описаны для небольшого числа наблюдений в единичных источниках [7, 24]. Полученные нами результаты содержания ЖК в желчи больных ЖКБ приведены в таблице 2.

Содержание ЖК в желчи всех пациентов с ЖКБ (n=26) без разделения по липидному профилю крови отражено на рис. 3. Уровни всех ЖК желчи весьма варьировали, минимальные и максимальные показатели ЖК иногда отличались более чем в 10 000 раз. В группе ЖКБ содержание ЖК значительно превышало таковые в группе ЖКБ+ДЛ. В группе ЖКБ максимальными оказались уровни холевой и ХДХК, в то время как в группе ЖКБ+ДЛ наибольшие значения приходились на гликохолевую и таурохолевую.

Таким образом, в желчи больных с нормальным липидным спектром крови преобладали свободные ЖК, в то время как в группе с нарушениями липидного спектра максимальные значения приходились на связанные ЖК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль желчи в организме человека сложно переоценить. В настоящее время продолжается дискуссия о роли разных ЖК в патогенезе ЖКБ. Одни авторы сообщают о патологической роли снижения концентрации ХДХК при холелитиазе, другие придают большее значение уменьшению содержания ЖК, третьи подчеркивают роль увеличения уровня ДХК или отрицают ее значение для литогенеза. Недостаточно изучены уровни ЖК в сыворотке крови при хронической форме холецистита, поскольку основная масса имеющихся работ ориентирована на острое течение. Крайне мало данных

Таблица 2

Уровни ЖК в желчи пациентов с ЖКБ, определенные методом ХМСМ, нг/мл

Кислота	ЖКБ		ЖКБ+ДЛ	
	желчь		желчь	
	мин.	макс.	мин.	макс.
Холевая	10,5	8698,6	68,5	1274,0
Дезоксихолевая	3,0	36 313,8	7,5	122,1
Хенодезоксихолевая	1,3	11 945,0	5,1	4568,3
Урсodeзоксихолевая	21,4	861,9	38,3	319,0
Литохолевая	2,1	9374,0	2,4	77,6
Гликохолевая	10,7	22 886,9	6,7	19 455,9
Таурохолевая	1,4	14418,7	2,7	12 057,7

об уровнях желчных кислот в желчи в норме и при патологии. Дальнейшие изыскания в этой области кажутся оправданными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х томах, том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Гайтон А.К., Холл Д.Е. Медицинская физиология. М.: Логосфера; 2008.
3. Дюжева Т.Г., Люндуп А.В., Клабуков И.Д. и соавт. Перспективы создания тканеинженерного желчного протока. Гены и клетки. 2016; 11(1): 43–7.
4. Ильченко А.А. Желчные кислоты в норме и при патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 4: 3–13.
5. Загоскин П.П., Ерлыкина Е.И. Желчные кислоты — новый тип стероидных гормонов, регулирующих неспецифические энерготраты организма. Современные технологии в медицине. 2020; 12(5): 114–28.
6. Каюмова А.Ф., Самоходова О.В., Тупиневич Г.С. и др. Физиология системы пищеварения. Учебное пособие. Уфа; 2019.
7. Клименко В.Н., Сиволап Д.В., Каплаушенко А.Г., Варинский Б.А. Профиль желчных кислот у больных, оперированных по поводу желчнокаменной болезни (холецистэктомия), по данным жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией. Запорожский медицинский журнал. 2017; 19(6): 752–7.
8. Макарова К.С., Сайфутдинов Р.Г. Роль желчных кислот при заболеваниях билиарной системы. Сибирский медицинский журнал. 2013; 1: 27–9.
9. Миннуллина З.Ш., Кияшко С.В., Макарова К.С. и др. Содержание желчных кислот в сыворотке крови

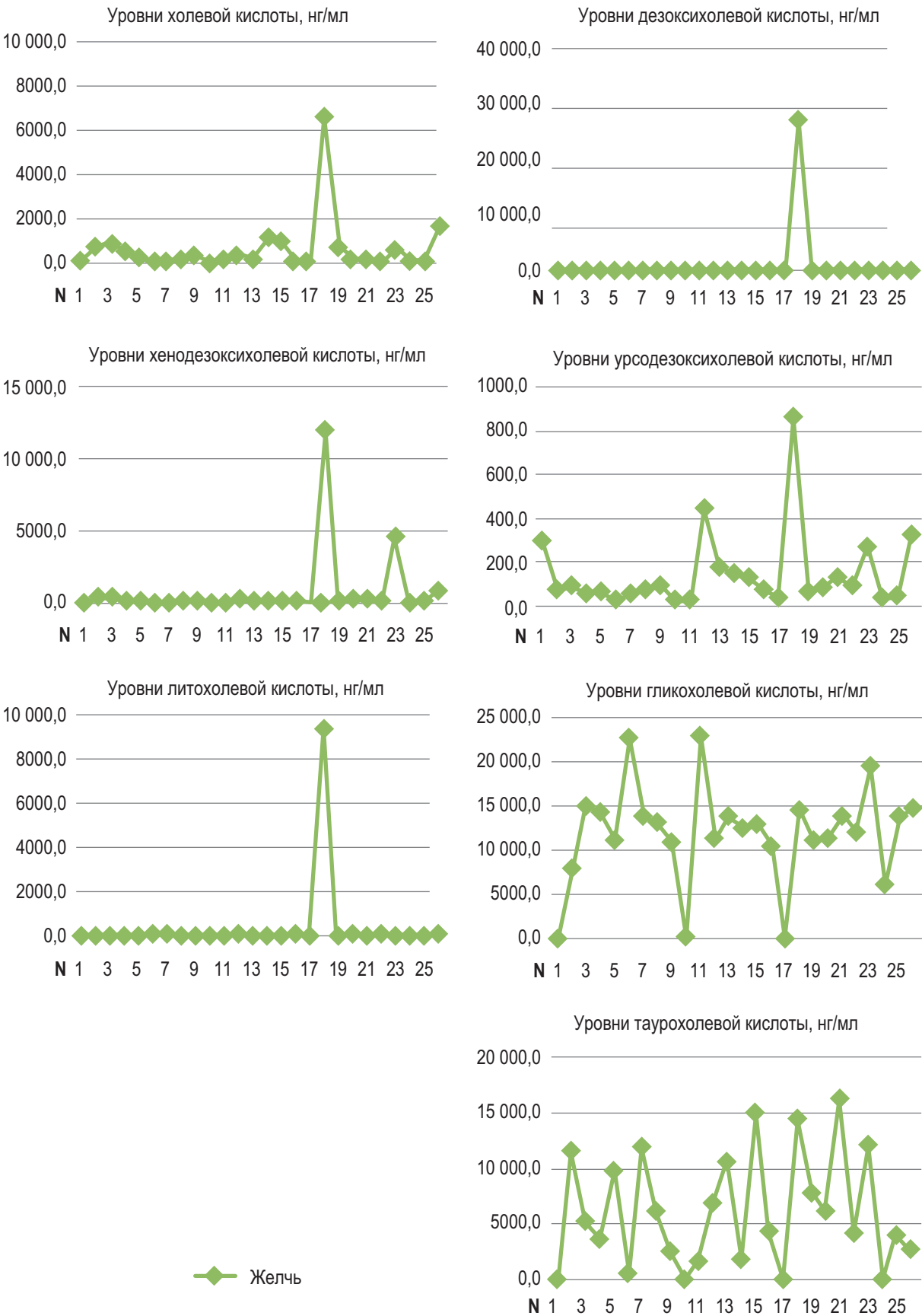


Рис. 3. Уровни желчных кислот в пузырной желчи пациентов с желчнокаменной болезнью

- здоровых людей. Практическая медицина. 2015; 6(91): 119–21.
10. Павелец К.В., Гацко Д.В., Русанов Д.С. Современный подход к лечению холедохолитиаза. Медицина: теория и практика. 2018; 3(3): 27–33.
 11. Сагдатова А.А., Зулкарнеев Р.Х., Хуснутдинова Э.К. и др. Многофакторная клиничко-генетическая модель развития желчнокаменной болезни. Практическая медицина. 2017; 6(107): 108–12.
 12. Тюрюмин Я.Л. Формирование литогенной желчи. Новый взгляд на старые проблемы. <https://www.drtyurumin.com/> (ссылка активна на 19.04.2022)
 13. Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э. Физиология обмена холестерина (обзор). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012; 2(84): 153–8.
 14. Ульянов Ю.Н., Багненко С.Ф., Сухарев В.Ф. Малоинвазивные технологии в лечении желчнокаменной болезни у пациентов с высоким операционным риском. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2002; 161(6): 76–9.
 15. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Патогенетические аспекты развития желчнокаменной болезни у больных с метаболическим синдромом. Терапевтический архив. 2021; 93(2): 209–14.
 16. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Отдаленные последствия лапароскопической холецистэктомии. University Therapeutic Journal. 2020; 2(1): 23–9.
 17. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Опыт применения комбинированной схемы с препаратами урсодезоксихолевой кислоты и мебеверина у пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию. Врач. 2021; 9: 27–33.
 18. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Роль липидов сыворотки крови в развитии желчнокаменной болезни. Университетский терапевтический вестник. 2019; 1: 59–71.
 19. Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Родионов Г.Г. и др. Особенности метаболизма желчных кислот у пациентов с желчнокаменной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 2(198): 54–63.
 20. Ciaula A.D., Wang D. Q.-H., Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. Curr Opin Gastroenterol. 2018; 34(2): 71–80.
 21. Deutschmann K., Reich M., Klindt C. et al. Bile acid receptors in the biliary tree: TGR5 in physiology and disease. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018; 1864(4 Pt B): 1319–25.
 22. Ding L., Yang L., Wang Z., Huang W. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. Acta Pharm Sin B. 2015; 5(2): 135–44.
 23. Li T., Chiang J.Y. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. Pharmacol Rev 2014; 66(4): 948–83.
 24. Perwaiz S., Tuchweber B., Mignault D. et al. Determination of bile acids in biological fluids by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. J Lipid Res. 2001; 42(1): 114–9.
 25. Rahilly-Tierney C.R., Arnett K.E., North D.K. et al. Apolipoprotein E4 polymorphism does not modify the association between body mass index and high-density lipoprotein cholesterol: a cross-sectional cohort study. Lipids Health Dis. 2011; 10.
 26. Schmid A., Neumann H., Karrasch T. et al. Bile acid metabolome after an oral lipid tolerance test by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). PLoS One 2016; 11(2): e0148869.

REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii [Medical laboratory technologies]. Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoj diagnostike v 2-h tomah, tom 2. Moskva: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian).
2. Gayton A.K., Holl D. E. Meditsinskaya fiziologiya. [Medical physiology] Moskva: Logosfera; 2008.
3. Dyuzheva T.G., Lyundup A.V., Klabukov I.D. i dr. Perspektivy sozdaniya tkaneinzhenerenogo zhelchnogo protoka. [Prospects for the creation of a tissue-engineered bile duct] Geny i kletki. 2016; 11(1): 43–7. (in Russian).
4. Ilchenko A.A. Zhelchnye kisloty v norme i patologii. [Bile acids in normal and pathological conditions] Experimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2010; 4: 3–13. (in Russian).
5. Zagoskin P.P., Erlykina E.I. Zhelchnye kisloty — novyi tip steroidnykh gormonov, reguliruyushchikh nespetsificheskie energozatraty organizma. [Bile acids are a new type of steroid hormones regulating nonspecific energy expenditure of the body] Sovremennye tekhnologii v medicine. 2020; 12(5): 114–28. (in Russian).
6. Kayumova A.F., Samohodova O.V., Tupinevich G.S. i dr. Fiziologiya sistemy pishchevareniya. [Physiology of digestive system] Uchebnoe posobie. Ufa; 2019. (in Russian).
7. Klimenko V.N., Sivolap D.V., Kaplaushenko A.G., Varinsky B.A. Profil' zhelchnykh kislot u bol'nykh, operirovannykh po povodu zhelchnokamennoi bolezni (kholetsistectomiya), po dannym zhidkostnoy chromatografii s mass-spectrometricheskoy detektsiei. [Bile acid profile in patients operated for cholelithiasis (cholecystectomy), according to liquid chromatography with mass spectrometric detection] Zaporozhskij medicinskij zhurnal. 2017; 19(6): 752–7. (in Russian).
8. Makarova K.S., Sayfutdinov R.G. Rol' zhelchnykh kislot pri zabolevaniyakh biliarnoy sistemy. [The role of bile acids in diseases of the biliary system] Sibirskij medicinskij zhurnal. 2013; 1: 27–9. (in Russian).

9. Minnullina Z.S., Kiyashko S.V., Makarova K.S. i dr. Soderzhanie zhelchnykh kislot v syvorotke krovi zdorovykh lyudey [The content of bile acids in the blood serum of healthy people]. *Prakticheskaya meditsina*. 2015; 6(91): 119–21. (in Russian).
10. Pavelec K.V., Gacko D.V., Rusanov D.S. Sovremennyy podhod k lecheniyu holedocholitiazia [Modern approach to the treatment of choledocholithiasis]. *Medicina: teoriya i praktika*. 2018; 3(3): 27–33. (in Russian).
11. Sagdatova A.A., Zulkarneev R. Ch., Chusnutdinova E.K. i dr. Mnogofaktornaya kliniko-geneticheskaya model' razvitiya zhelnokamennoy bolezni. [Multifactorial clinical and genetic model of the development of cholelithiasis]. *Prakticheskaya meditsina*. 2017; 6(107): 108–12. (in Russian).
12. Tyuriumin Ya.L., Formirovanie litogennoy zhelchi. Novyi vzglyad na starые problemy. [Development of lithogenic bile. New look at old problems]. <https://www.drturumin.com/> (the link is active on 04.19.2022) (in Russian)
13. Tyuriumin Ya.L., Shanturov V.A., Tyuriumina E.E. Fiziologiya obmena holesterina (obzor). [Physiology of cholesterol metabolism (review)]. *Byulleten' VSNTS SP RAMN*. 2012; 2(84): 153–8.
14. Ul'yanov Yu.N., Bagnenko S.F., Suharev V.F. Maloinvazivnye tekhnologii v lechenii zhelnokamennoy bolezni u pacientov s vysokim operacionnym riskom [Minimally invasive technologies in the treatment of cholelithiasis in patients with high operational risk]. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. 2002; 161(6): 76–9 (in Russian)
15. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. i dr. Patogeneticheskie aspekt razvitiya zhelnokamennoy bolezni u bol'nykh s metabolicheskim sindromom. [Pathogenetic aspects of the development of cholelithiasis in patients with metabolic syndrome]. *Terapevticheskiy arhiv*. 2021; 93(2): 209–14. (in Russian).
16. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. i dr. Otdalennye posledstviya laparoskopicheskoy choletsistektomii. [Long-term consequences of laparoscopic cholecystectomy]. *University Therapeutic Journal*. 2020; 2(1): 23–9. (in Russian).
17. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. i dr. Opyt primeneniya kombinirovannoy shemy s preparatami ursodezoksicholevoi kisloty i mebeverina u patsientov s zhelnokamennoi boleznyu. [Experience of using a combined regimen with ursodeoxycholic acid and mebeverin in patients with cholelithiasis who underwent cholecystectomy]. *Vrach*. 2021; 9: 27–33. (in Russian).
18. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. i dr. Rol' lipidov syvorotki krovi v razvitiy zhelnokamennoy bolezni. [The role of serum lipids in the development of cholelithiasis]. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik*. 2019; 1: 59–71. (in Russian).
19. Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N., Rodionov G.G. i dr. Osobennosti metabolizma zhelnynykh kislot u patsientov s zhelnokamennoy boleznyu. [Features of bile acid metabolism in patients with cholelithiasis]. *Ekspertimetal'naya iclinicheskaya gastroenterologiya*. 2022; 2(198): 54–63. (in Russian).
20. Ciaula A.D., Wang D. Q.-H., Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018; 34(2): 71–80.
21. Deutschmann K., Reich M., Klindt C. et al. Bile acid receptors in the biliary tree: TGR5 in physiology and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018; 1864(4 Pt B): 1319–25.
22. Ding L., Yang L., Wang Z., Huang W. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. *Acta Pharm Sin B*. 2015; 5(2): 135–44.
23. Li T., Chiang J.Y. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. *Pharmacol Rev* 2014; 66(4): 948–83.
24. Perwaiz S., Tuchweber B., Mignault D. et al. Determination of bile acids in biological fluids by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J Lipid Res*. 2001; 42(1): 114–9.
25. Rahilly-Tierney C.R., Arnett K.E., North D.K. et al. Apolipoprotein E4 polymorphism does not modify the association between body mass index and high-density lipoprotein cholesterol: a cross-sectional cohort study. *Lipids Health Dis*. 2011; 10.
26. Schmid A., Neumann H., Karrasch T. et al. Bile acid metabolome after an oral lipid tolerance test by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *PLoS One* 2016; 11(2): e0148869.