

Я.Л. Тюрюмин¹, В.А. Шантуров², Е.Э. Тюрюмина¹

ФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА ХОЛЕСТЕРИНА (ОБЗОР)

¹ ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)² ГУЗ Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница (Иркутск)

В организме человека существует два источника холестерина: эндогенный (билиарный) и экзогенный (диетарный). Билиарный холестерин, поступающий с пузырной и печеночной желчью в тонкую кишку, смешивается с диетарным. Пул абсорбированного холестерина в подвздошной кишке содержит 1/3 диетарного и 2/3 билиарного холестерина.

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.

Наряду с энтерогепатической циркуляцией желчных кислот в организме человека существует энтерогепатическая циркуляция билиарного холестерина. Предполагается, что регуляция концентрации билиарного холестерина, участвующего в энтерогепатической циркуляции, может влиять на уровень холестерина в крови.

Ключевые слова: холестерин, желчные кислоты, энтерогепатическая циркуляция, желчный пузырь, абсорбция

PHYSIOLOGY OF CHOLESTEROL METABOLISM (THE REVIEW)

Ya.L. Tyuryumin¹, V.A. Shanturov², E.E. Tyuryumina¹¹ Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk² Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk

There are two sources of cholesterol: endogenous (biliary) and exogenous (dietary) in human organism. Biliary cholesterol arrives with cystic and hepatic bile in small intestine and is mixed with dietary cholesterol. The pool of absorbed cholesterol in the ileum contains 1/3 of dietary and 2/3 of biliary cholesterol.

Cholesterol concentration in blood serum depends on: 1) absorption of dietary and biliary cholesterol in the ileum; 2) absorption of biliary cholesterol in the gallbladder; 3) activity of biosynthesis of cholesterol in the liver and the small intestine; 4) biosynthesis of bile acids in the liver; 5) speed of elimination of cholesterol from blood by liver; 6) rate of excretion of biliary cholesterol with hepatic and cystic bile into duodenum.

Together with enterohepatic circulation of bile acids in human organism there is enterohepatic circulation of biliary cholesterol. It was proposed that regulation of concentration of biliary cholesterol that participates in enterohepatic circulation can influence a level of cholesterol in blood.

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

ФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА ХОЛЕСТЕРИНА

Обмен холестерина

Известно, что холестерин является важным компонентом клеточных биомембран животных и человека [3, 5, 27, 28, 30]. Выполняя структурную и функциональную роль, он влияет на клеточное деление, активность белковых рецепторов плазматических мембран и мембрансвязанных ферментов, стабильность сывороточных липопротеидов и транспортных структур желчи [3, 5, 27, 30].

В организме человека существует два источника холестерина: эндогенный (билиарный) и экзогенный (диетарный). Ежедневно с пищей его поступает 100–300 мг [3, 5, 12, 14, 30]. Билиарный холестерин, поступающий 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 [3, 5, 12, 14, 30]. Ежедневно от 100

до 300 мг холестерина экскретируется с фекалиями [3, 5, 12, 14, 30].

Транспорт холестерина в крови

В сыворотке крови здоровых людей концентрация общего холестерина (ОХс) составляет $4,95 \pm 0,90$ ммоль/л [3, 5, 6, 12, 14, 30]. В плазме он транспортируется липопротеидами высокой плотности (ЛПВП) — 32 % ($1,59 \pm 0,27$ ммоль/л), низкой плотности (ЛПНП) — 60 % ($2,97 \pm 0,83$ ммоль/л) и очень низкой плотности (ЛПОНП) — 8 % ($0,39 \pm 0,16$ ммоль/л) [3, 5, 6, 12]. Большая его часть в них этерифицирована и достигает 82 % в ЛПВП, 72 % — в ЛПНП и 58 % — в ЛПОНП [3, 5, 6, 12, 14, 30]. 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 содержат 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 %) [3, 5, 6, 12, 14, 30]. Соответственно качественному составу ЛПВП относят к липопротеидам, богатыми фосфолипидами, ЛПНП – холестерином, ЛПОНП и хиломикроны – триглицеридами [3, 5, 6, 12, 14, 30].

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.

Роль печени в обмене холестерина и желчных кислот

По кровоснабжению печень является уникальным органом, т.к. кровь поступает по печеночной артерии и воротной вене [19, 27]. В норме средняя объемная скорость печеночного кровотока составляет 1600 мл/мин: из них по печеночной артерии – 400 мл/мин, по воротной вене – 1200 мл/мин, составляя соотношение 1 : 3 (25 % и 75 %) [27]. По данным рентгенокинематографии, контраст при введении в воротную вену, проходит через печень за 8–9 сек, а в печеночную артерию – за 1–1,5 сек [1]. 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 будут захватывать больше липопротеидов из портальной крови, чем из артериальной. ЛПНП связываются с апо В/Е-рецепторами, а ЛПВП – с SR-B1-рецепторами гепатоцитов [3, 5, 6, 12, 14, 30]. При этом эфиры холестерина ЛПНП и ЛПВП гидролизуются лизосомальной и цитозольной эстеразами с образованием свободного холестерина [3, 5, 6, 12, 14, 30].

Ремнантные хиломикроны, поступающие в печень, активно захватываются специальными рецепторами гепатоцитов [3, 5, 6, 12, 14, 30]. 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) [16, 17]. Оставшийся свободный холестерин (10–30 %) секретируется из гепатоцитов в желчь. До 10 % свободного холестерина повторно ретерифицируется с помощью АХАТ для вновь формирующихся

ЛПОНП [3, 5, 6, 12, 14, 30]. Предполагается, что большая часть незтерифицированного холестерина ЛПВП секретируется в печеночную желчь, а большая часть этерифицированного холестерина ЛПНП используется для биосинтеза желчных кислот [14, 16, 17].

В норме общая концентрация желчных кислот в воротной вене составляет $9,0 \pm 2,5$ мкмоль/л (ХК – $3,24 \pm 0,45$ мкмоль/л, ХДХК – $3,59 \pm 0,32$ мкмоль/л, дезоксихолевая (ДХК) – $2,26 \pm 0,14$ мкмоль/л, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – $0,75 \pm 0,06$ мкмоль/л), а в периферической крови в 4,5 раза ниже – $2,03 \pm 0,29$ мкмоль/л (ХК – $0,24 \pm 0,05$ мкмоль/л, ХДХК – $0,79 \pm 0,08$ мкмоль/л, ДХК – $0,81 \pm 0,13$ мкмоль/л, УДХК – $0,19 \pm 0,12$ мкмоль/л) [23]. 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 [11]. Механизм связывания желчных кислот с липопротеидами зависит от их гидрофильно-гидрофобного индекса [ХДХК > ДХК > УДХК > ХК] [11, 16].

Гепатоциты захватывают желчные кислоты и от 60 % до 80 % утилизируют за один пассаж [11, 16, 17, 20, 24, 27]. Захват желчных кислот осуществляется с помощью двух механизмов: 1) Na⁺-зависимого (sNTCP – sinusoidal Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide) – синусоидального Na⁺/таурохолат котранспортирующего полипептида; 2) Na⁺-независимого (sOATP – sinusoidal organic anion transport protein) – синусоидального органического анионного транспортного протеина [20]. 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 неконоjugированные: 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 [11, 20, 23].

Гидрофобные желчные кислоты являются гепатотоксичными. Гепатотоксичность возрастает пропорционально их гидрофобному индексу [ЛХК > ДХК > ХДХК > ХК] [11, 16]. Гидрофильные желчные кислоты обладают гепатозащитными и холеретическими свойствами (УДХК > ХК) [11, 16].

До 80 % эндогенного холестерина синтезируется в печени [3, 5, 6, 12, 14, 30]. 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) [11, 12, 16, 17]. Часть вновь образованного холестерина используется для синтеза первичных желчных кислот, а другая – секретируется в печеночную желчь.

При повышении или снижении активности ГМГ-КоА-редуктазы аналогично себя ведет

холестерин-7-гидроксилаза [ключевой фермент биосинтеза первичных желчных кислот] ($r = +0,76; p < 0,001$) [3, 5, 6, 9, 12, 14, 16, 17, 23, 30]. Функция последней зависит от концентраций свободного неэтерифицированного холестерина, желчных кислот и их гидрофильно-гидрофобного индекса [$ДХК > ХДХК > ХК > УДХК$] ($r = -0,79; p < 0,001$) [6, 11, 12, 14, 16, 17, 23, 30]. Соотношение между вновь синтезированными $ХК/ХДХК$ определяется активностью холестерин-7 α -гидроксилазы и холестерин-27-гидроксилазы. При этом скорость образования $ХК$ составляет $0,76 \pm 0,10$, а $ХДХК - 0,51 \pm 0,05$ ммоль/день [23].

Размер пула билиарного холестерина, секретлируемого в печеночную желчь, зависит от [9, 10, 11, 16, 17, 21, 23, 25, 27, 28, 29, 30]:

- 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 [20]. Каналикулярная секреция фосфолипидов связана с активностью MDR-2 (multidrug resistance protein) [20]. В норме стимулированная секреция билиарного холестерина составляет 65 ± 3 мкмоль/час, фосфолипидов — 288 ± 23 мкмоль/час, желчных кислот — 1595 ± 119 мкмоль/час [23]. Секреция фосфолипидов положительно коррелирует с секрецией желчных кислот ($r = +0,77; p < 0,05$) [23]. Выведение холестерина зависит от скорости секреции желчных кислот и их гидрофильно-гидрофобного индекса [11, 13, 16, 17, 20, 21, 23, 25, 27, 28, 29]. $УДХК$ и $ХДХК$ снижают его выведение, $ДХК$ и $ХК$ — повышают [11, 16, 17, 23, 29].

Количество печеночной желчи достигает 600–1000 мл в сутки [1, 11, 13, 17, 27, 29]. 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 [11, 13, 17, 25, 27, 29]. 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 секретлируемых желчных кислот формируется 10–30 мкл желчи [11]. 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 [11].

В печеночной желчи большая часть холестерина (60–80 %) транспортируется в фосфолипидных везикулах, меньшая — (20–40 %) в смешанных (желчная кислота — лецитин — холестерин) мицеллах. Метастабильные униламеллярные фосфолипидные везикулы (размером 25–130 нм) — бислойные сферические частицы, состоящие из лецитина и холестерина, представляют собой водную суспензию жидкокристаллической ламеллярной фазы [9, 10, 11]. Они содержат на своей поверхности минимальное количество желчных солей и большое число различных амфифильных протеинов [9, 10]. 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 [9, 10, 11]. Смешанные (желчная кислота — лецитин — холестерин) мицеллы (размером 3–30 нм) являются стабильными бислойными дискоидальными частицами, состоящими из желчных кислот, лецитина и холестерина [9, 10, 11]. Билирубин переносится в гибридных частицах (желчная кислота / билирубин) [10]. При сокращенном сфинктере Одди печеночная желчь (до 70–80 %) поступает в желчный пузырь [2, 11, 17, 19, 27].

ФУНКЦИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Формирование пузырной желчи

В желчном пузыре при концентрировании печеночной желчи абсорбируются вода, протеины, билирубин, холестерин, фосфолипиды, желчные кислоты, ионы натрия, хлора, бикарбоната и др. [1, 4, 7, 9, 11, 15]. 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) [1]. 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 [26]. В печеночной и пузырной желчи практически здоровых людей $ХК$ составляет $39,5 \pm 7,3$ моль%, $ХДХК - 38,7 \pm 4,6$ моль%, $ДХК - 18,9 \pm 8,0$ моль% и $ЛХК - 2,2 \pm 0,7$ моль% [26]. В желчном пузыре по мере концентрирования желчных кислот увеличивается количество простых и смешанных мицелл [7, 8, 9]. Они солюбилизируют униламеллярные фосфолипидные везикулы печеночной желчи, увеличивая долю холестерина в мицеллярной фракции

до 80 % [9]. В пузырной желчи желчные кислоты составляют 72 моль%, фосфолипиды — 21 моль% и холестерин — 7 моль% [9]. Время нуклеации кристаллов моногидрата холестерина превышает 21 день [7, 8, 9, 15, 23, 26].

Из эпителиальных клеток слизистой желчного пузыря, по аналогии с кишечником, абсорбированный билиарный холестерин может быть удален ЛПВП и ЛПОНП [3, 5, 6, 12, 14, 30]. ЛПВП, сорбируя холестерин из эпителиальных клеток слизистой желчного пузыря, поступают 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 [5, 7, 9, 18, 22]. Увеличение объема желчного пузыря найдено у взрослых людей, страдающих ожирением, у женщин, принимающих стероидные контрацептивы, и у беременных во 2—3-м триместре [7, 27]. Через 3—15 минут после приема пищи желчный пузырь начинает сокращаться [1, 2, 4, 7, 18, 22, 27]. Пик максимального снижения его объема достигается на 40—50-й минуте и составляет от 55 % до 85 % ($67 \pm 9\%$) [1, 2, 7, 18, 22, 27]. Объем сокращения желчного пузыря зависит от скорости повышения концентрации холецистокинина в сыворотке крови [7, 27]. Остаточный объем желчного пузыря варьирует от 3 до 12 мл [1, 2, 4, 7, 18, 22, 27]. Период сокращения желчного пузыря продолжается от 60 до 90 минут, после которого наступает фаза «активного» расслабления, в процессе которой он заполняется «новой» печеночной желчью [1, 2, 7, 18, 22, 27].

In vitro установлено, что желчные кислоты в сопоставимых с их концентрациями в сыворотке ингибируют сокращение гладкомышечных клеток желчного пузыря [11, 17, 18, 22]. 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-й минуте [11, 17]. 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 [2, 4, 7, 18, 22, 27]. 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 [2, 4, 7, 18, 22, 27].

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 [11, 17].

В норме он аккумулирует от 70 % до 90 % ($78 \pm 10\%$) общих желчных кислот [11, 17, 21, 23]. За одно питание они совершают 2—3 энтерогепатических цикла [11, 17, 21, 23]. После попадания пищи в желудок расслабляется сфинктер Одди, и желчь общего желчного протока поступает в двенадцатиперстную кишку [9, 11, 17, 21, 23]. Потом сокращается желчный пузырь, и пузырная желчь поступает в двенадцатиперстную кишку, после этого начинает выделяться печеночная желчь [2, 7, 27]. Общее количество выделенной желчи в двенадцатиперстную кишку составляет 100—150 мл. 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 [11, 17, 21, 23]. Соответственно скорости всасывания желчных кислот в тонком кишечнике и захвата их в печени пик максимальной концентрации ХДХК в периферическом кровотоке происходит на 60-й минуте, а ХК — на 90-й минуте [11, 17, 21, 23]. В гепатоцитах они стимулируют желчно-кислото-зависимую секрецию желчи, и объем секреции печеночной желчи резко возрастает [11, 16, 17, 20, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30]. Через 1,0—1,5 часа после сокращения желчного пузыря концентрация общих желчных кислот в стимулированной печеночной желчи повышается на 38 %, уровень холестерина снижается на 28 %, а ИНХ — на 37 %. 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 [9]. Учитывая, что желчные кислоты печеночной желчи участвуют в кишечном пищеварении, 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 [11, 17, 21, 23]. Размер пула желчных кислот отрицательно коррелирует с количеством циклов энтерогепатической циркуляции [11].

Участие кишечника в обмене холестерина и желчных кислот

В кишечнике за 1 пассаж деконъюгируется до 20 % глициновых и 10 % тауриновых конъюгатов желчных кислот [11, 17]. Здесь под действием анаэробных бактерий (*Clostridium perfringens* и

Bacteriodes fragilis) происходит 7 α -дегидроксилирование первичных желчных кислот (ХК и ХДХК) и образование вторичных более гидрофобных (ДХК и ЛХК) [11, 17]. В кишечнике за 1 пассаж от 93 % до 98 % желчных кислот абсорбируются активным и пассивным механизмами [11, 17]. Последний включает их активную и пассивную диффузию [11, 17]. Путем активной всасываются ионизированные конъюгированные желчные кислоты, а путем пассивной — неионизированные деконъюгированные [11, 17]. Гидрофильные конъюгированные желчные кислоты абсорбируются в большей степени путем активной диффузии, а гидрофобные — путем пассивной [11, 17]. При этом скорость всасывания соответствует их полярности (ХДХК > ДХК > ХК > УДХК > сульфолитохолевая кислота) [11, 17]. В фекалиях преобладают ДХК (до 60 %) и ЛХК (до 40 %) [11, 17].

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 [3, 5, 11, 12, 14, 17]. Холестерин всасывается со смешанными кишечными мицеллами, желчными фосфолипидными везикулами и в виде мономеров [3, 5, 11, 12]. Смешанные кишечные мицеллы состоят из желчных кислот, фосфолипидов, лизолецитина, свободных жирных кислот, β -моноглицеридов и холестерина [3, 5, 11, 12]. Ежедневно с фекалиями экскретируется от 0,26 до 0,76 ммоль холестерина [3, 5, 11, 12, 14, 17].

В энтероцитах 50 % абсорбированного холестерина этерифицируется АХАТ и поступает с хиломикронами в лимфатические сосуды [3, 5, 11, 17]. Хиломикроны содержат 86–94 % триглицеридов, 3–8 % фосфолипидов, 2–4 % холестерина (50 % свободного и 50 % этерифицированного) и 1–2 % апопротеинов [3, 5, 11, 12, 14, 17, 30]. В плазме крови триглицериды гидролизуются липопротеидлипазами (до 90 %) на свободные жирные кислоты и β -моноглицериды. ЛПВП акцептируют избыток апопротеинов А, С и Е [3, 5, 11, 12, 14, 17, 30]. 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 [3, 5, 11, 12, 14, 17, 30].

Таким образом, наряду с энтерогепатической циркуляции желчных кислот в организме человека существует энтерогепатическая циркуляция билиарного холестерина. Возможно, регуляция пропорции билиарного холестерина, участвующего в энтерогепатической циркуляции, может влиять на уровень холестерина в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горшкова С.М., Курцин И.Т. Механизм выделения желчи. — Л.: Наука, 1967. — 288 с.
2. Зубовский Г.А. Радионуклидная и ультрасонографическая диагностика заболеваний желчевыводящей системы. — М.: Медицина, 1987. — 240 с.

3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липопротеиды, дислипидемии и атеросклероз. — М.: Медицина, 1984. — 168 с.

4. Мараховский Ю.Х. Общая гастроэнтерология: Основная терминология и диагностические критерии. — Минск: Репринт, 1995. — 172 с.

5. Холестериноз / Ю.М. Лопухин, А.И. Арчаков, Ю.А. Владимиров, Э.М. Коган. — М.: Медицина, 1983. — 352 с.

6. Alvaro P., Angelico M., Angelico F. Plasma lipoproteins in gallstone patients, relationship to biliary composition // *Advances in Bile Acid Research* / Eds. L. Barbara, H. Dowling, A. Hoffman. — N.-Y.: Raven Press, 1985. — P. 175–176.

7. Bilhartz L.E., Horton J.D. Gallstone disease and its complications // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*; 6th ed. / Eds. M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1998 — P. 948–972.

8. 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* / Eds. H. Fromm, U. Leuschner. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 194–202.

9. Carey M.C. Formation and growth of cholesterol gallstones: the new synthesis // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research* / Eds. H. Fromm, U. Leuschner. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 147–175.

10. Carey M.C. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: some radical new concepts // *New Trends in Hepatology 1996* / Eds. W. Gerok, A.S. Loginov, V.I. Pokrowskij. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 64–83.

11. Carey M.C., Duane W.C. Enterohepatic circulation // *The Liver, Biology and Pathobiology*; 3rd ed. / Eds. I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto [et al.]. — N.-Y.: Raven Press, 1994. — P. 719–767.

12. Cooper A.D. Plasma lipoprotein metabolism // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research* / Eds. H. Fromm, U. Leuschner. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 97–126.

13. Erlanger S. Bile flow // *The Liver, Biology and Pathobiology*; 3rd ed. / Eds. I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto [et al.]. — N.-Y.: Raven Press, 1994. — P. 769–786.

14. Glickman R.M., Sabesin S.M. Lipoprotein metabolism // *The Liver, Biology and Pathobiology*; 3rd ed. / Eds. I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto [et al.]. — N.-Y.: Raven Press, 1994. — P. 391–414.

15. Harvey P.R.C., Strasberg S.M. Biliary proteins and their role as nucleating inhibitors/promoters // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches* / Eds. W. Swobodnik, H. Ditschuneit, R.D. Soloway. — Berlin: Springer-Verlag, 1990. — P. 55–66.

16. Hofmann A.F. Bile Acids // *The Liver, Biology and Pathobiology*; 3rd ed. / Eds. I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto [et al.]. — N.-Y.: Raven Press, 1994. — P. 677–718.

17. Hofmann A.F. Bile secretion and the enterohepatic circulation of bile acids // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*; 6th ed. / Eds. M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. — P. 937–948.
18. 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*; 6th ed. / Eds. M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. — P. 929–936.
19. McCuskey R.S. The hepatic microvascular system // *The Liver, Biology and Pathobiology*; 3rd ed. / Eds. I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto [et al.]. — N.-Y.: Raven Press, 1994. — P. 1089–1106.
20. Meier P.J. Regulation of bile acid carrier expression in normal and diseased liver // *Bile Acids in Hepabiliary Diseases: Basic Research and Clinical Application* / Eds. G. Paumgartner, A. Stiehl, W. Gerok. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1997. — P. 95–103.
21. Modifications in biliary lipid secretion and bile acid kinetics in the pathogenesis of cholesterol gallstones / E. Roda, A. Cipolla, F. Bazzoli [et al.] // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research* / Eds. H. Fromm, U. Leuschner. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 176–179.
22. Neurohormonal aspects of gallbladder contractility in gallstone disease: the role of cholecystokinin / U.G. Klueppelberg, X. Molero, H.Y. Gaisano, L.J. Miller // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches* / Eds. W. Swobodnik, H. Ditschuneit, R.D. Soloway. — Berlin: Springer-Verlag, 1990. — P. 67–86.
23. Nilsell K. Biliary lipid metabolism in gallstone disease and during gallstone dissolution treatment. — Stockholm, Repro-Print AB, 1985. — 105 p.
24. Paumgartner G., Beuers U. Bile acids and the liver // *Fat-storing Cells and Liver Fibrosis* / Eds. C. Surrenti, A. Casini, S. Milani, M. Pinzani. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994. — P. 330–339.
25. Reichen J., Simon F.R. Cholestasis // *The liver, Biology and Pathobiology*; 3rd ed. / Eds. I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto [et al.]. — N.-Y.: Raven Press, 1994. — P. 1291–1326.
26. 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* / Eds. W. Swobodnik, H. Ditschuneit, R.D. Soloway. — Berlin: Springer-Verlag, 1990. — P. 11–25.
27. Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary system; 9th ed. — Oxford: Blackweel Scientific Publications, 1993. — 649 p.
28. Stolz A. Liver physiology and metabolic function // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*; 6th ed. / Eds. M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. — P. 1061–1082.
29. Verkade H.J., Havinga R., Kuipers F., Vonk R.J. Mechanism of biliary lipid secretion // *Bile Acids in Gastroenterology: Basic and Clinical Advances* / Eds. A.F. Hofmann, G. Paumgartner, A. Stiehl. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1995. — P. 230–246.
30. Vlahcevic Z.R., Hylemon P.B., Chiang J.Y.L. Hepatic cholesterol metabolism; 3rd ed. // *The Liver, Biology and Pathobiology* / Eds. I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto [et al.]. — N.-Y.: Raven Press, 1994. — P. 379–389.

Сведения об авторах

Тюрюмин Яков Леонидович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; e-mail: drjacobturumin@yahoo.com)

Шантуров Виктор Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением рентгеной, компьютерной и магниторезонансной терапии ГУЗ Иркутской области «Знак почёта» областной клинической больницы (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100)

Тюрюмина Елена Эдуардовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории визуализации и миниинвазивной хирургии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100)