

# Желчные кислоты в норме и при патологии

**Интерес к роли желчных кислот (ЖК) в организме человека постоянно увеличивается. Это обусловлено тем, что они участвуют во многих физиологических процессах, нарушение которых способствует формированию широкого спектра гепатобилиарной и кишечной патологии.**

Несмотря на то что ЖК имеют схожее химическое строение, они не только обладают различными физическими свойствами, но и значительно отличаются по своим биологическим характеристикам. Основное предназначение ЖК известно – участие в расщеплении и абсорбции жиров. Однако их физиологическая роль в организме значительно шире: например, генетически детерминированные нарушения их синтеза, биотрансформации и/или транспорта могут привести к развитию тяжелой патологии (в том числе со смертельным исходом) или обусловить необходимость в трансплантации печени.

Следует отметить, что успехи в изучении этиологии и патогенеза целого ряда заболеваний гепатобилиарной системы, в которых была доказана роль нарушенного обмена ЖК, дали серьезный толчок к производству лекарственных препаратов, влияющих на различные звенья патологического процесса.

## Химический состав желчи

Желчь представляет собой сложную коллоидную систему, состоящую на 80% из воды, на 6% – из неорганических и на 14% – из органических компонентов. На долю ЖК приходится около 60% органических соединений желчи.

Наряду с ЖК в состав желчи входят и другие липиды (холестерин, фосфолипиды). В небольшом количестве в желчи присутствуют желчные пигменты, белки и микроэлементы. В сухом остатке желчи на долю холестерина приходится около 4%, фосфолипидов – 22%, ЖК – 67%, пигментов – 0,3-0,5%, белков – 4-5%. ЖК, синтезируемые из холестерина в печени, имеют первичное, вторичное и третичное происхождение. Желчные пигменты, являющиеся малорастворимыми веществами, в желчи присутствуют, главным образом, в виде конъюгатов. У людей желчные пигменты включают преимущественно моно- и преобладающий диглюкуронид билирубина. Белки желчи представлены альбуминами, иммуноглобулинами G и M, апо-липопротеинами A1, AII, B, CI и CII, трансферрином и α<sub>2</sub>-макроглобулином. Другие компоненты, которые были идентифицированы в желчи, но не определены количественно, включают эпидермальный фактор роста, инсулин, гаптоглобин, холецистокинин, лизосомальные гидроксилазы и амилазу. Некоторые из них связывают холестерин и ЖК и вовлечены в процессы нуклеации желчи и кристаллизации холестерина. Среди микро- и макроэлементов, обнаруженных в желчи, – натрий, фосфор, калий, кальций, медь, цинк, железо, марганец, молибден, магний и стронций. Ведущая роль в стабилизации физико-коллоидных свойств желчи принадлежит ЖК.

## Физико-химические свойства ЖК

В медицинской литературе термины «желчные кислоты» и «соли ЖК» используются в качестве синонимов, хотя с учетом их химической структуры название «соли ЖК» является более точным.

По химической природе ЖК являются производными холановой кислоты (рис. 1), имеют сходную структуру и отличаются по количеству и расположению гидроксильных групп.

В желчи человека в основном содержатся холевая (3,7,12-триоксихолановая), дезоксихолевая (3,12-диоксихолановая)

и хенодезоксихолевая (ХДХК; 3,7-диоксихолановая) кислоты (все гидроксильные группы имеют α-конфигурацию и поэтому обозначены пунктирной линией (рис. 2). Кроме того, в желчи человека в небольшом количестве содержатся литохолевая (3α-оксихолановая) кислота, а также аллохолевая и урсодезоксихолевая (УДХК) кислоты, являющиеся стереоизомерами холевой кислоты и ХДХК.

ЖК, так же как лецитины желчи и холестерин, являются амфифильными соединениями, поэтому на границе двух сред (вода/воздух, вода/липид, вода/углеводород) их гидрофильная часть молекулы будет направлена в водную, а липофильная часть молекулы – в липидную среду. На этом основании их подразделяют на гидрофобные (липофильные) и гидрофильные. К первой группе относятся холевая, дезоксихолевая и литохолевая, а ко второй – УДХК и ХДХК. Гидрофобные ЖК влияют на деятельность пищеварительной системы (активируют панкреатическую липазу, способствуют эмульгации жиров, образованию мицелл с жирными кислотами и др.), стимулируют выход в желчь холестерина и фосфолипидов, снижают синтез α-интерферона гепатоцитами, а также обладают выраженным детергентным свойством. Гидрофильные ЖК также обладают пищеварительными эффектами, но снижают кишечную абсорбцию холестерина, его синтез в гепатоците и поступление в желчь, уменьшают детергентное действие гидрофобных ЖК, стимулируют выработку гепатоцитами α-интерферона.

## Биосинтез ЖК

Желчные кислоты, синтезируемые из холестерина в печени, являются первичными (рис. 3). Вторичные ЖК образуются из первичных под влиянием кишечных бактерий. Третичные ЖК – результат модификации вторичных кислот кишечной микрофлорой или гепатоцитами. Суммарное содержание ЖК можно представить таким образом: ХДХК – 35%, холевая – 35%, дезоксихолевая – 25%, УДХК – 4%, литохолевая – 1%.

ЖК являются конечным продуктом метаболизма холестерина в гепатоците. Биосинтез этих кислот является одним из важных путей выведения холестерина из организма. ЖК образуются в гладком эндоплазматическом ретикулуме гепатоцита в результате ферментативных превращений с окислением холестерина и укорочением его боковой цепи (рис. 4). Во всех реакциях окисления участвует цитохром P450 гладкого эндоплазматического ретикулума гепатоцита. Лимитирующим звеном в синтезе ЖК является 7α-гидроксилирование холестерина, катализируемое микросомальным ферментом холестерин-7α-гидроксилазой. Следует отметить, что активность этого фермента регулируется количеством абсорбированных в тонкой кишке ЖК.

В гепатоците синтезируются первичные холевая и ХДХК (соотношение 1:1).

Суточное поступление первичных ЖК, по разным данным, колеблется от 300 до 1000 мг.

Следует помнить, что ХДХК, используемая для растворения ЖК, подавляет синтез ЖК и тем самым может способствовать повышению уровня холестерина в крови.

В физиологических условиях свободные ЖК практически не встречаются и секретируются преимущественно в виде

конъюгатов с глицином и таурином. Конъюгаты ЖК с аминокислотами являются более полярными соединениями, чем свободные ЖК, что позволяет им легче секретироваться через мембрану гепатоцита. Кроме того, конъюгированные ЖК имеют меньшую величину критической концентрации мицеллообразования. Конъюгирование свободных ЖК осуществляется с помощью N-ацетилтрансферазы. Реакция протекает в два этапа при участии АТФ и в присутствии ионов магния. Соотношение глициновых и тауриновых конъюгатов ЖК составляет 3:1. Физиологическое значение конъюгированных кислот заключается еще и в том, что они способны влиять на процессы клеточного обновления. ЖК частично выделяются и в виде других конъюгатов – в соединении с глюкуроновой кислотой и в виде сульфатированных форм (при патологии). Сульфатирование и глюкуронирование ЖК приводит к уменьшению их токсических свойств и способствует экскреции с фекалиями и мочой. Увеличение концентрации сульфатированных и глюкуронированных конъюгатов часто обнаруживается у больных с холестазом.

Выведение ЖК в желчные капилляры происходит с помощью двух транспортных белков (рис. 4):

- переносчика, обозначаемого как белок полирезистентности к лекарственному

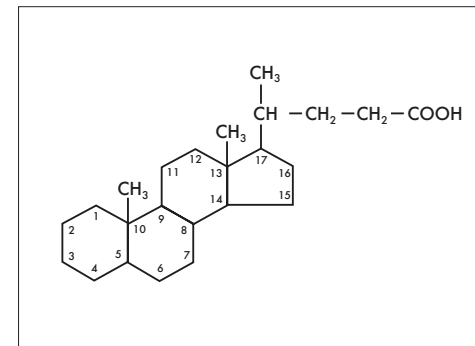


Рис. 1. Холановая кислота

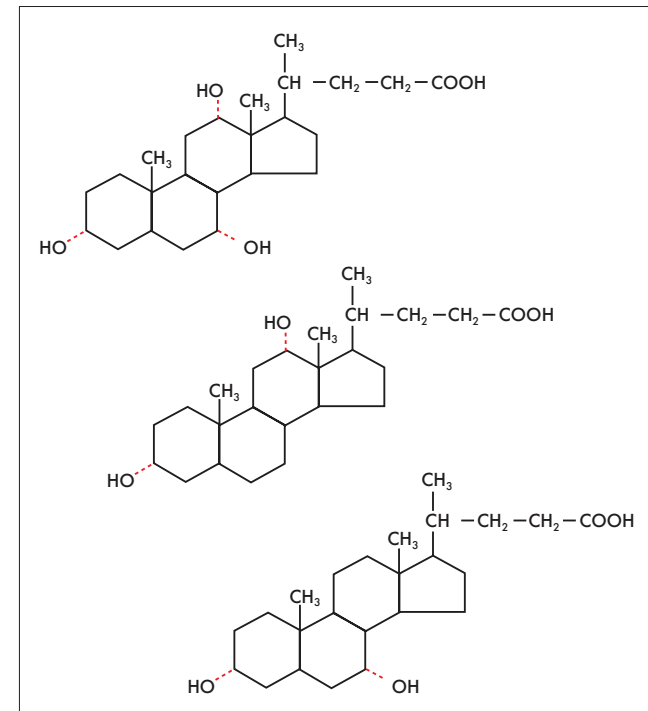


Рис. 2. Основные ЖК человека

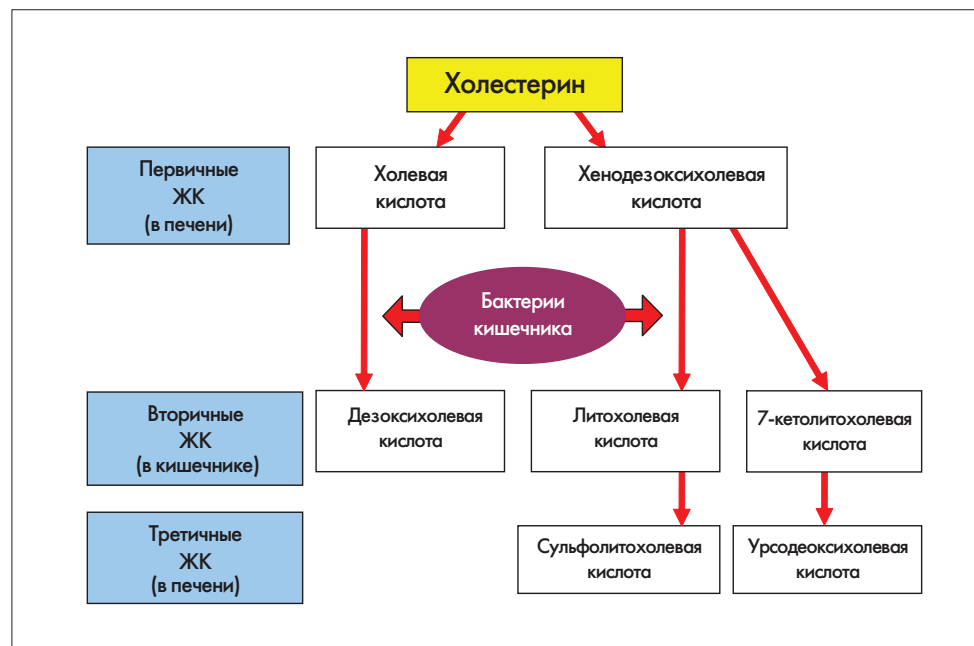


Рис. 3. Образование ЖК у человека

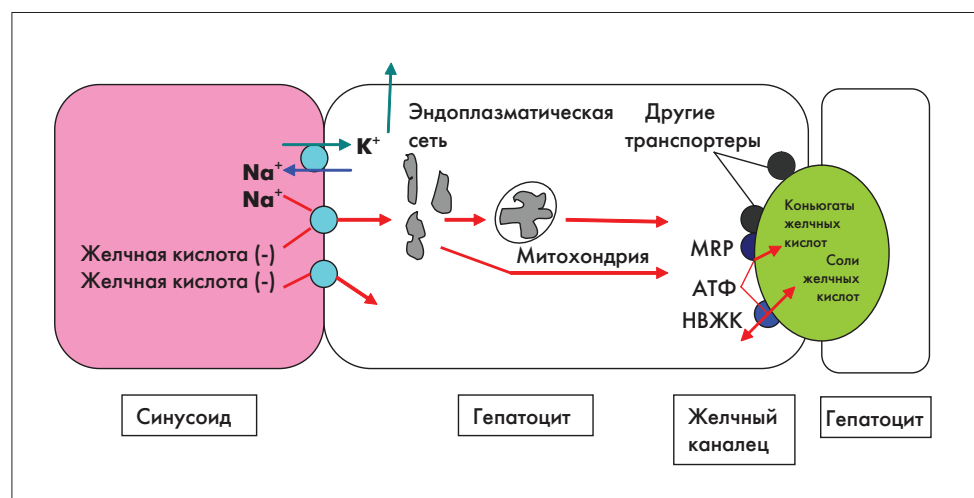


Рис. 4. Схема поступления желчных кислот из синусоидов в гепатоциты и их секреция в желчные каналцы

воздействию (multidrug resistance protein – MRP, MDRP), который переносит двухвалентные, глюкуронылизованные или сульфатированные конъюгаты ЖК;

- экспортирующей помпы ЖК (ЭПЖК) (bile salt export pump, BSEP), которая переносит одновалентные ЖК (например, таурохолевую кислоту).

Генетические дефекты синтеза ЖК встречаются достаточно редко и составляют приблизительно 1-2% холестатических поражений среди детей. Последними исследованиями доказано, что определенная часть холестатических поражений печени у взрослых также может быть связана с наследственным дефектом синтеза ЖК. Выявлены дефекты синтеза ферментов, осуществляющих модификацию холестерина как по классическому, так и по альтернативному пути. Для таких пациентов важна ранняя диагностика заболевания, так как в некоторых случаях для лечения может быть достаточно диеты, обогащенной ЖК. При этом достигается двойной эффект: во-первых, замещаются отсутствующие первичные ЖК; во-вторых, осуществляется регуляция синтеза ЖК по принципу обратной связи, в результате чего снижается продукция гепатоцитами токсичных промежуточных метаболитов.

На синтез ЖК могут влиять различные гормоны и экзогенные вещества. Например, инсулин воздействует на синтез ряда ферментов, таких как CYP7A1 и CYP27A1, а гормоны щитовидной железы вызывают генную транскрипцию CYP7A1 у крыс, хотя влияние последних на регулирование CYP7A1 у людей пока остается спорным.

В недавних исследованиях установлено влияние различных препаратов на синтез ЖК: фенобарбитала, действующего через ядерный рецептор (CAR), и рифампицина, влияющего через X-рецептор (PXR), которые подавляют транскрипцию CYP7A1. Кроме того, установлено, что активность CYP7A1 подвержена суточным колебаниям и связана с ядерным рецептором гепатоцита HNF-4 $\alpha$ . Одновременно с активностью CYP7A1 изменяются и уровни FGF-19 (фактора роста фибробластов).

### ЖК и желчеобразование

Выделяют кислотозависимую и кислото-независимую фракции желчи. Процесс желчеобразования зависит от количества в желчных канальцах осмотически активных ЖК. Объем образующейся при этом желчи находится в линейной зависимости от концентрации ЖК и обусловлен их осмотическим эффектом. Образование желчи, не зависящее от ЖК, связано с осмотическим влиянием других веществ (бикарбонатов) и транспортом ионов натрия. Эти два процесса желчеобразования взаимосвязаны.

На апикальной мембране холангиоцита в высоких концентрациях был выявлен белок CFTR. Этот мембранный белок обладает полифункциональностью и оказывает регуляторное влияние на хлорные каналы и секрецию бикарбонатов холангиоцитами. ЖК как сигнальные молекулы влияют через эти механизмы на секрецию бикарбонатов.

Потеря белком CFTR способности влиять на функцию хлорных каналов обуславливает повышение вязкости желчи, вследствие чего развивается гепатоцеллюлярный и канальцевый холестаз. Последний приводит к каскаду патологических реакций: задержке гепатотоксических ЖК; продукции медиаторов воспаления, цитокинов и свободных радикалов; усилению перекисного окисления липидов и повреждению клеточных мембран; поступлению желчи в кровь и ткани; уменьшению количества или даже отсутствию желчи в кишечнике.

На процессы холестаз оказывают влияние глюкагон и секретин. Механизм действия глюкагона обусловлен его связыванием со специфическими глюкагоновыми рецепторами гепатоцита, а секретин – с рецепторами холангиоцитов. Оба гормона приводят к повышению опосредованной

G-белком активности аденилатциклазы и увеличению внутриклеточных уровней цАМФ и активации цАМФ-зависимых Cl и HCO<sub>3</sub> секреторных механизмов. В результате этого осуществляется секреция бикарбонатов и усиливается холестаз.

Вслед за ЖК выделяются электролиты и вода. Возможны два пути их транспорта: транс- и окологклеточный. Предполагается, что вода и электролиты из межклеточного пространства через «плотные» контакты проходят в желчные капилляры, а избирательность экскреции обусловлена наличием отрицательного заряда в месте «плотного» контакта, который является барьером для обратного заброса веществ из желчного капилляра в синусоидальное пространство. ЖК в составе желчи по внутри- и внепеченочным протокам попадают в желчный пузырь, где находится основная их часть, и по мере необходимости поступают в кишечник.

### Энтерогепатическая циркуляция ЖК

При приеме пищи желчь поступает в кишечник. Основное физиологическое значение ЖК заключается в эмульгировании жиров за счет уменьшения поверхностного натяжения, благодаря чему увеличивается площадь для действия липазы. Являясь поверхностно активными веществами, ЖК в присутствии свободных жирных кислот и моноглицеридов адсорбируются на поверхности капелек жира и образуют тончайшую пленку, препятствующую слиянию мельчайших капелек жира в более крупные. ЖК ускоряют расщепление жиров и усиливают абсорбцию жирных кислот и моноглицеридов в тонкой кишке, где под воздействием липаз и при участии солей ЖК образуется мельчайшая эмульсия в виде липоидно-желчных комплексов. Эти комплексы активно всасываются энтероцитами, в цитоплазме которых происходит их распад, при этом жирные кислоты и моноглицериды остаются в энтероците, а ЖК в результате их активного транспорта из клетки поступают обратно в просвет кишки и вновь принимают участие в катаболизме и всасывании жиров. Эта система обеспечивает многократное и эффективное использование ЖК.

Тонкая кишка участвует в поддержании гомеостаза ЖК. Установлено, что фактор роста фибробластов 15 (FGF15) – белок, выделяемый энтероцитом, – способен подавлять в печени экспрессию гена, кодирующего холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазу (CYP7A1), являющуюся лимитирующим звеном скорости синтеза ЖК по классическому пути. Экспрессия FGF-15 в тонком кишечнике стимулируется ЖК через ядерный рецептор FXR. В эксперименте показано, что у мышей, имеющих дефицит FGF-15, увеличивается активность холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы и экскреции ЖК с калом.

**ЖК влияют на синтез холестерина, при этом скорость его синтеза в тонкой кишке зависит от концентрации кислот в просвете кишечника.**

Кроме того, ЖК активизируют панкреатическую липазу, в связи с чем способствуют гидролизу и всасыванию продуктов расщепления, облегчают абсорбцию жирорастворимых витаминов А, D, E, K, а также усиливают перистальтику кишечника. При обтурационной желтухе, когда ЖК не поступают в кишечник, или при их потере через наружную фистулу более половины экзогенного жира выводится с калом, не всасываясь.

За ночной период суток в желчном пузыре накапливается около 4 г ЖК. В то же время для нормального пищеварения в течение суток человеку необходимо 20-30 г ЖК. Это обеспечивается за счет энтерогепатической циркуляции (ЭГЦ): 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 поступает в печень, где ЖК реабсорбируются гепатоцитами и вновь выделяются с желчью. В зависимости от характера и количества принятой пищи количество ЭГЦ в течение суток может достигать 5-10.

В нормальных условиях 90-95% ЖК подвергается обратному всасыванию. Реабсорбция происходит за счет как пассивного, так и активного всасывания в подвздошной кишке, а также пассивного обратного всасывания в толстой кишке. Илеоцекальный клапан и скорость перистальтики тонкой кишки являются важными факторами, регулирующими скорость продвижения химуса, что в конечном итоге отражается на реабсорбции ЖК энтероцитами и их катаболизме бактериальной микрофлорой.

Активная абсорбция ЖК через апикальную мембрану энтероцита осуществляется с помощью Na-зависимого переносчика, который транспортирует два иона натрия вместе с одной молекулой ЖК. Уровень ЖК в кишечнике регулируется секрецией панкреатических ферментов и холецистокинина.

В последние годы доказана роль ЭГЦ ЖК в развитии билиарного литогенеза, при этом особое значение в нарушении ЭГЦ придается кишечной микрофлоре. При нормальной ЭГЦ лишь небольшая часть ЖК (около 5-10%) выводится с калом, что восполняется новым синтезом.

Таким образом, ЭГЦ ЖК имеет большое значение в обеспечении нормального процесса пищеварения, и лишь сравнительно небольшая потеря ЖК с калом восполняется за счет дополнительного их синтеза (примерно 300-600 мг).

**Циркуляция ЖК способствует нормализации синтеза новых ЖК до необходимого уровня за счет ингибирования холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы.**

Повышенные потери ЖК компенсируются их усиленным синтезом в гепатоците, однако максимальный уровень синтеза не может превышать 5 г в сутки, что может быть недостаточным при выраженном нарушении реабсорбции ЖК в кишечнике. При патологии подвздошной кишки или при ее резекции всасывание ЖК может резко нарушаться, что определяется по значительному увеличению их количества в кале. Снижение концентрации ЖК в просвете кишечника сопровождается нарушением абсорбции жиров. Аналогичные нарушения в ЭГЦ ЖК происходят и при применении так называемых холатных «клеточных» химических соединений, таких как холестирамин. На ЭГЦ ЖК влияют и невсасывающиеся антациды.

Примерно 10-20% ЖК минуют илеоцекальный клапан и поступают в толстую кишку, где метаболизируются ферментами анаэробной кишечной микрофлоры. Эти процессы имеют важное значение для полноценной ЭГЦ ЖК, так как конъюгированные ЖК плохо всасываются слизистой оболочкой кишечника.

Конъюгаты холевой кислоты и ХДХК частично деконъюгируются (отщепляются аминокислоты таурин и глицин) и дегидроксилируются, в результате чего происходит образование вторичных ЖК. Кишечная микрофлора с помощью своих ферментов способна образовывать 15-20 вторичных ЖК. Из тригидроксилированной холевой кислоты образуется дигидроксилированная дезоксихолевая кислота, а из дигидроксилированной ХДХК – моногидроксилированная литохолевая кислота (рис. 3).

Деконъюгация позволяет ЖК повторно войти в ЭГЦ через портальную систему, откуда они поступают в печень и вновь конъюгируются. Антибиотики, подавляя кишечную микрофлору, приводят к угнетению ЭГЦ не только ЖК, но и других метаболитов, экскретируемых печенью и участвующих в циркуляции, увеличивая

их фекальную экскрецию и уменьшая содержание в крови.

Литохолевая кислота, которая является наиболее токсичной, всасывается медленнее по сравнению с дезоксихолевой кислотой. При замедлении пассажа содержимого кишечника количество абсорбируемой литохолевой кислоты увеличивается. У здорового человека около 90% фекальных ЖК составляют вторичные кислоты.

Вторичные ЖК повышают секрецию натрия и воды в толстой кишке и могут принимать участие в развитии холагенной диареи.

**Таким образом, эффективность ЭГЦ ЖК достаточно высока и достигает 90-95%, а небольшая потеря их с калом в норме легко восполняется печенью, обеспечивая постоянный уровень общего пула ЖК.**

При воспалительных заболеваниях тонкой кишки, особенно при локализации патологического процесса в терминальном отделе или при резекции этого отдела, развивается дефицит ЖК. Последствия недостатка ЖК приводят к образованию холестериновых камней в желчном пузыре, развитию диареи и стеатореи, нарушению всасывания жирорастворимых витаминов, образованию камней в почках.

Помимо известных механизмов действия ЖК, последними исследованиями установлено их участие во многих других процессах в организме. ЖК улучшают абсорбцию кальция в кишечнике. Кроме того, они обладают мощным бактерицидным действием, препятствующим избыточному бактериальному росту в тонкой кишке. В прошедшее десятилетие, ознаменованное открытием ядерных рецепторов, таких как FXR, и мембранного рецептора TGR5 – белка со специфическими свойствами, – способных взаимодействовать с ЖК, стала очевидной роль последних как сигнальных молекул с важными пара- и эндокринными функциями. Установлено влияние ЖК на обмен тиреоидных гормонов: ЖК, поступающие из кишечника, попадают в системный кровоток и повышают термогенез. TGR5, связывающий ЖК, обнаружен в бурой жировой ткани.

ЖК могут не только изменять метаболизм предшественников жировых клеток, но и способствовать их дифференцированию в зрелые жировые клетки. Было показано, что литохолевая и таурохолевая кислоты являются наиболее мощными активаторами дейодиназы-2 в бурой жировой ткани – фермента, локализуемого в эндоплазматическом ретикулуме и осуществляющего превращение гормона T<sub>4</sub> в более активный T<sub>3</sub>.

Независимо от влияния ЖК на собственный синтез в печени и ЭГЦ они включаются в триггерный механизм адаптационной реакции на холестаз и другие повреждения печени. Наконец, установлена их роль в контроле обменных процессов, включая метаболизм глюкозы в печени.

### Всасывание ЖК и внутриклеточный транспорт

За счет активного (с помощью Na-зависимого транспортера ЖК) и пассивного всасывания в кишечнике через систему воротной вены большинство ЖК поступает в печень, где практически полностью (99%) абсорбируется гепатоцитами. Только незначительное количество ЖК (1%) попадает в периферическую кровь. При патологии печени, когда снижается способность гепатоцитов абсорбировать ЖК, последние в повышенных концентрациях могут циркулировать в крови. В связи с этим определение концентрации ЖК имеет большое значение, так как может быть ранним и специфическим маркером, свидетельствующим о заболевании печени.

Поступление ЖК из системы воротной вены происходит за счет натрийзависимой и натрийнезависимой транспортных

Продолжение на стр. 24.

А.А. Ильченко, Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, г. Москва (РФ)

# Желчные кислоты в норме и при патологии

Продолжение. Начало на стр. 22.

систем, расположенных на базолатеральной мембране гепатоцитов (рис. 4). Высокая специфичность транспортных систем обеспечивает активное «перекачивание» ЖК из синусоида в гепатоцит и обуславливает их низкий уровень в оттекающей из печени крови, который у здоровых людей обычно составляет <10 ммоль/л. Количество экстрагированных ЖК при первом их прохождении составляет 50-90% в зависимости от строения ЖК.

Конъюгированные ЖК проникают в гепатоцит при участии Na-зависимого трансмембранного котранспортера, а неконъюгированные — преимущественно при участии переносчика органических анионов. Эти транспортные белки способствуют поступлению ЖК из крови в гепатоцит против высокого градиента концентрации и электрического потенциала.

В гепатоците ЖК соединяются с цитозольным связывающим белком и в течение 1-2 мин доставляются к апикальной мембране. Внутриклеточное перемещение вновь синтезированных и поглощенных гепатоцитами ЖК, как отмечено выше, осуществляется с помощью двух транспортных систем. В просвет желчного капилляра ЖК секретируются при участии АТФ-зависимого механизма, ЭПЖК (рис. 4). Последними исследованиями показано, что транспорт липидов, в том числе и ЖК, осуществляется с помощью транспортеров ABC-семейства, структурные особенности которых позволяют им связываться с белками и липидами клеточных мембран (рис. 4). Эти транспортеры обеспечивают активный транспорт и других компонентов желчи: холестерина — ABC G5/G8; ЖК — ABC B11; фосфолипидов — ABC B4.

Важно, что работа транспортных белков регулируется по принципу отрицательной обратной связи, и при повышении концентрации ЖК в протоках их экскреция из гепатоцита замедляется или прекращается.

ЖК как амфифильные соединения не могут существовать в водной среде в мономолекулярной форме и образуют мицеллярные или ламеллярные структуры. Включение молекул липидов в мицеллы ЖК и образование смешанных мицелл — основная форма взаимодействия ЖК и липидов в желчи. При образовании смешанных мицелл гидрофобные части молекул включаются во внутреннюю гидрофобную полость мицеллы. Путем образования смешанных мицелл ЖК совместно с лецитином обеспечивают сольubilизацию холестерина. Смесь ЖК, лецитина и холестерина при определенных соотношениях молекул способна образовывать ламеллярные жидкокристаллические структуры. Пропорция смешанных мицелл и везикул желчи зависит от концентрации и состава ЖК.

Вслед за ЖК выделяются вода и электролиты. При этом, как было указано выше, ЖК влияют на кислотозависимую фракцию желчи.

## ЖК как детергенты

Вследствие амфифильных особенностей ЖК могут проявлять себя как детергенты, которые во многих случаях являются причиной повреждения при накоплении их в печени и других органах. При прогрессирующем семейном внутриспеченочном холестазах (PFIC 3 типа) вследствие дефекта в MDR3 нарушается транслокация фосфолипидов, главным образом фосфатидилхолина, с внутреннего на внешний слой каналикулярной мембраны. Дефицит в желчи фосфатидилхолина, обладающего буферными свойствами, приводит к разрушению апикальных мембран гепатоцитов и эпителия желчных протоков и, как следствие, к повышению в крови уровня гамма-глутамилтранспептидазы. Как правило, при

прогрессирующем семейном внутриспеченочном холестазах в течение нескольких лет (в среднем 5 лет) происходит формирование цирроза печени.

Повышенные внутриклеточные концентрации ЖК, аналогичные при холестазах, были связаны с оксидативным стрессом и апоптозом и отмечались как во взрослой, так и в эмбриональной печени. ЖК могут вызвать апоптоз двумя путями: прямой активацией Fas-рецепторов и через окислительное повреждение, которое вызывает дисфункцию митохондрий и, в конечном итоге, апоптоз.

Наконец, существует зависимость между ЖК и клеточной пролиферацией. Некоторые разновидности ЖК модулируют синтез ДНК во время регенерации после резекции печени у грызунов. Имеются сообщения о тератогенном и канцерогенном эффекте гидрофобных ЖК — развитии злокачественных новообразований толстой кишки, пищевода и других органов. Кроме того, недавние исследования показали, что у мышей, имеющих дефицит FXR, спонтанно развиваются опухоли печени.

Многочисленные исследования подтверждают, что при дуоденогастральном и гастроэзофагеальном рефлюксах рефлюктат, содержащий гидрофобные ЖК, оказывает повреждающее действие на слизистую оболочку желудка и пищевода, в то время как УДХК, обладающая гидрофильными свойствами, — цитопротекторный эффект.

Обобщая результаты последних исследований, в том числе на молекулярном уровне, можно заключить, что наши представления о функциональной роли ЖК в организме человека существенно расширились. В обобщенном виде их можно представить следующим образом.

## Функции ЖК в организме человека

### Общее влияние в организме

Элиминация холестерина из организма

### Печень

#### Гепатоцит

- обеспечение транспорта фосфолипидов;
- индукция секреции липидов желчи;
- активация митоза во время регенерации печени;

- влияние на собственный синтез по типу отрицательной обратной связи путем активации FXR (ЖК — естественные лиганды для FXR), ингибирующего транскрипцию гена, ответственного за синтез холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP7A1), и супрессивного влияния на биосинтез ЖК в гепатоците.

#### Эндотелиальные клетки

- регуляция печеночного кровотока через активацию мембранного рецептора TGR5.

### Билиарный тракт

#### Просвет желчных протоков

- сольubilизация и транспорт холестерина и органических анионов;
- сольubilизация и транспорт катионов тяжелых металлов.

#### Холангиоциты

- стимуляция секреции бикарбонатов через CFTR и AE2;
- активация пролиферации при билиарной обструкции.

#### Полость желчного пузыря

- сольubilизация липидов и катионов тяжелых металлов.

#### Эпителий желчного пузыря

- модуляция секреции цАМФ через G-рецептор, в результате чего повышается активность аденилатциклазы и увеличиваются внутриклеточные уровни цАМФ, что сопровождается увеличением секреции бикарбонатов;
- увеличение секреции муцина.

### Тонкая кишка

#### Просвет кишки

- мицеллярная сольubilизация липидов;
- активация липазы;
- антибактериальные эффекты;
- денатурация белков пищи, приводящая к ускоренному протеолизу.

#### Энтероцит подвздошной кишки

- регуляция экспрессии генов через активацию ядерных рецепторов;
- участие в гомеостазе ЖК через выделение энтероцитом FGF-15.

#### Эпителий подвздошной кишки

- секреция противомикробных факторов (через активацию FXR).

### Толстая кишка

#### Эпителий толстой кишки

- способствуют абсорбции жидкости при низких концентрациях желчи;
- индуцируют секрецию жидкости в просвет кишки при высоких концентрациях желчи.

#### Мышечный слой толстой кишки

- способствует дефекации, увеличивая пропульсивную моторику.

### Бурая жировая ткань

#### Адипоциты

- влияют на термогенез через TGR5.

Таким образом, накопленные данные, свидетельствующие о влиянии ЖК на различные звенья патологических процессов в организме человека позволили сформировать показания к применению ЖК в клинике. Первой ЖК, которая стала использоваться для растворения желчных камней, стала ХДХК. Однако последующие наблюдения показали, что она оказывает ряд существенных побочных эффектов, значительно ограничивающих ее применение с лечебными целями. В связи с этим в настоящее время при гепатобилиарной патологии в основном применяется УДХК.

## Применение УДХК в клинической практике

Положительные эффекты УДХК, изученные за более чем 100 лет, послужили обоснованием для ее применения в клинической практике (рис. 5).



Рис. 5. Основные эффекты УДХК

К настоящему времени получено достаточно доказательств положительного эффекта терапии УДХК при различных заболеваниях печени. В последние годы особый интерес клиницистов вызывает так называемая холестеринассоциированная патология билиарного тракта. Это обусловлено несколькими причинами:

- широкой распространенностью патологии;
- возможностью диагностики патологии в амбулаторных условиях;
- хорошим клиническим эффектом;
- эффективностью вторичной профилактики в связи с возможностью

качественного динамического наблюдения после лечения.

Основная причина формирования холестеринассоциированной патологии — перенасыщение желчи холестерином в результате дефицита ЖК. В настоящее время к холестеринассоциированной патологии билиарного тракта принято относить три патологических состояния, в основе развития которых лежит нарушение обмена холестерина: билиарный сладж, холестолитиаз и холестероз желчного пузыря. При холестеринассоциированной патологии при правильно выбранных показаниях заместительная терапия ЖК оказывает положительный эффект и позволяет избежать оперативного вмешательства у значительной части пациентов. Показания основываются на данных клинического обследования, результатах биохимического исследования крови и данных УЗИ. Клинические формы патологии, при которых показано применение УДХК: билиарный сладж (все варианты), холестолитиаз (в соответствии с разработанными критериями отбора), холестероз желчного пузыря (полипозная и полипозно-сетчатая форма, в том числе и в сочетании с холестолитиазом).

На протяжении нескольких десятилетий в литературе обсуждаются причины формирования холестеринассоциированной патологии билиарного тракта и ее связи с дислипидемией. По нашим данным, примерно у каждого второго больного холестеринассоциированной патологией протекает на фоне гиперхолестеринемии. Одним из множества различных эффектов УДХК является ее способность снижать уровень холестерина в крови. Последнее исследование, проведенное в нашей клинике, показало, что на фоне курса терапии УДХК происходит существенное снижение уровня холестерина, вплоть до нормальных показателей.

На основании проведенных нами исследований можно заключить, что сроки лечения и клиническая эффективность терапии УДХК при холестеринассоциированной патологии билиарного тракта зависит от вида патологии и длительности лечения. Наличие гиперхолестеринемии при холестеринассоциированной патологии билиарного тракта является фактором, снижающим эффективность терапии УДХК. Мы полагаем, что для повышения эффективности лечения при этой патологии билиарного тракта необходимы дальнейшие исследования, в первую очередь изучение возможности применения более высоких доз УДХК, а возможно, и в сочетании с другими препаратами, нормализующими липидный профиль.

## Вывод

Исследования, проведенные в последние три десятилетия, убедительно показали, что роль ЖК не ограничивается их участием только в процессах пищеварения. Очевидна их роль в различных патологических процессах в качестве как этиологического фактора, так и медиаторов отдельных звеньев патогенеза. Однако, исходя из физико-химических и биологических особенностей ЖК, можно предполагать, что перечень патологических процессов с их участием далеко не полный и по мере накопления научных фактов будет увеличиваться. Эти факты позволяют расширить показания к их применению в клинической практике как в виде самостоятельных лекарственных средств, так и в сочетании с другими препаратами, действующими на клеточном уровне или проявляющими свои эффекты на молекулярном уровне через рецепторопосредованные механизмы клеток. По мере углубления знаний о физиологической роли ЖК в организме человека будут появляться новые концепции, объясняющие неясные до сегодняшнего дня причины возникновения и формирования целого ряда патологических процессов.

Список литературы находится в редакции.