

В исследовании, проведенном в Омском государственном медицинском университете, включившем 58 женщин в возрасте 30–54 лет с БС, получавших препарат Урдокса в дозе 10 мг/кг/сут в течение 3 мес., отмечено исчезновение БС у 50 пациенток (86,2%). У оставшихся 8 пациенток, из которых у 4 было сочетание замазкообразной желчи с микролитами, исчезновение БС было отмечено спустя 2 мес. дополнительной терапии в дозе 15 мг/кг [48, 66, 67]. Авторы отметили близость полученного эффекта в отношении БС с данными о результативности применения препарата Урсосан для лечения пациенток с БС, полученными ранее там же [53, 66, 68–71], что позволило сделать заключение о терапевтической эквивалентности этих препаратов УДХК в лечении БС [48].

На кафедре гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ наблюдались 20 пациентов с БС, сохранявшимся более 3 мес. В 2 случаях он сочетался с хроническим бескаменным холециститом, в 4 – с хроническим панкреатитом и в 3 – со стеатогепатитом. Препарат Урдокса назначался в дозе 15 мг/кг/сут в течение 1 мес. Через 1 мес. полная элиминация БС зарегистрирована у 13 больных, у 3 человек количество взвеси уменьшилось более чем на 50%. У 5 человек с БС второго типа урсотерапия была продолжена, после 2 мес. БС был ликвидирован еще у 2 пациентов, у 3 он сохранялся, причем у 1 пациентки отмечено формирование мелких конкрементов. Соответственно, эффективность препарата при БС составляла 80%, авторы отметили необходимость более длительной урсотерапии при втором типе БС [12].

Заключение

УДХК представляет собой лекарственное средство плейотропного действия с хорошим профилем безопасности. Она является единственным лекарственным средством с доказанным действием на различные звенья билиарного литогенеза, соответственно, использование УДХК для растворения холестериновых камней в настоящее время является альтернативой холецистэктомии. Ее применение для первичной и вторичной профилактики ЖКБ имеет не только медицинское, но и социальное значение. Отечественный препарат Урдокса, производящийся в соответствии со стандартами GMP, характеризуется доказанной биоэквивалентностью референтному препарату и сопоставимой клинической эффективностью. Клиническая эффективность препарата в качестве средства профилактики и лечения ЖКБ и других заболеваний органов пищеварения доказана в большом числе клинических исследований, проведенных в авторитетных медицинских центрах. Урдокса входит в перечень жизненно важных лекарственных средств, что позволяет рекомендовать данный препарат для назначения больным врачами «первого контакта».

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Физиологические эффекты желчных кислот

Профессор В.Б. Гриневич, д.м.н. Е.И. Сас

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Интерес к изучению физиологических свойств желчных кислот (ЖК) принципиально возрос после того, как ЖК были идентифицированы естественными лигандами фарнезоидного X-рецептора / ядерного рецептора ЖК (FXR/BAR или NR1H4). Метаболизм ЖК предопределяет его тесную связь с обменом холестерина. Однако изучение эффектов воздействия на фарнезоидный X-рецептор позволило установить механизмы влияния ЖК не только на enteroгепатическую циркуляцию и функциональную активность гепатоцитов, но и на углеводный и липидный обмен. Открытие ядерных и мембранных рецепторов ЖК позволило по-новому оценить физиологическую целесообразность enteroгепатической циркуляции как одного из механизмов регуляции метаболизма на поступление пищи или голод. Устанавливаются механизмы патогенетического воздействия на гепатобилиарную систему в условиях сахарного диабета, ожирения, дислипидемии. Зачастую это влияние, как и собственно воздействие на синтез первичных ЖК, носит интегративный характер, а иногда и двойственный, что требует регулярного анализа новых данных с целью их последующей интеграции в клиническую практику.

Ключевые слова: желчные кислоты, enteroгепатическая циркуляция, холестерин, фарнезоидный X-рецептор.

Для цитирования: Гриневич В.Б., Сас Е.И. Физиологические эффекты желчных кислот // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 2. С. 87–91.

ABSTRACT

Physiological effects of bile acids

Grinevich V.B., Sas E.I.

Military Medical Academy named after S.M.Kirov, St. Petersburg

Interest to studying the physiological properties of bile acids has increased after identification of the bile acids by the natural ligands of the farnesoid X receptor / nuclear bile acid receptor (FXR / BAR or NR1H4). Bile acids metabolism is closely connected with the cholesterol exchange. However, the study of effects on the farnesoid X receptor made it possible to establish mechanisms of the influence of bile acids not only on enterohepatic circulation and the functional activity of hepatocytes, but also on carbohydrate and lipid metabolism. The discovery of nuclear and membrane receptors of bile acids allowed a new

assessment of the physiological feasibility of enterohepatic circulation as one of the mechanisms of metabolic regulation during meal or hunger. Mechanisms of pathogenetic influence on the hepatobiliary system are established in conditions of diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia. Often this influence, as well as the actual effect on the synthesis of primary bile acids, is integrative, and sometimes also dual, which requires regular analysis of new data for the purpose of their subsequent integration into clinical practice.

Key words: bile acids, enterohepatic circulation, cholesterol, farnesoid X receptor.

For citation: Grinevich V.B., Sas E.I. Physiological effects of bile acids // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 2. P. 87–91.

Введение

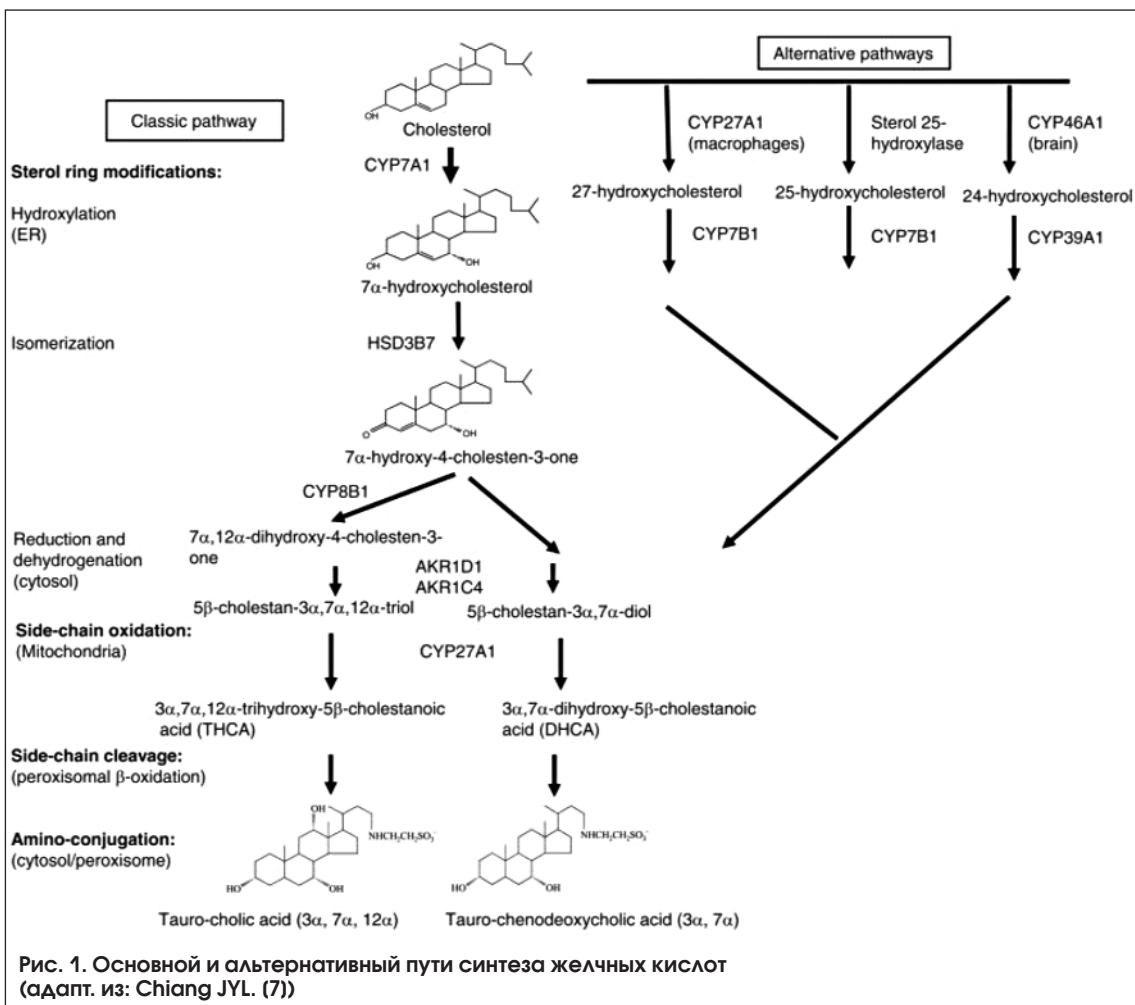
Желчные кислоты (ЖК) представляют собой амфипатические молекулы со стероидным скелетом, которые синтезируются из холестерина исключительно в паренхиматозных клетках (гепатоцитах) печени [1].

Печень человека синтезирует около 200–600 мг ЖК в день и выделяет такое же количество в фекалиях. Чистый дневной оборот ЖК составляет около 5% от общего количества ЖК (около 3–6 г) [2]. Преобразование холестерина в ЖК включает 17 отдельных ферментов, расположенных в цитозоле, эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях и пероксисомах (рис. 1) [3]. Несмотря на детальное описание биохимического процесса синтеза ЖК, необходимость вовлечения в этот процесс значительного количества ферментов, расположенных на разных компартментах клетки, оставляет вопросы о возможности участия специфических переносчиков, регуляции этого процесса и физиологического значения такого усложнения процесса синтеза ЖК. Закономерно, что этот механизм ввиду своей сложности может быть поврежден при множестве патоло-

гических состояний. Эти ферменты катализируют модификации стероидного кольца и окислительного расщепления трех атомов углерода из боковой цепи холестерина с образованием ЖК C_{24} . Существуют два основных пути биосинтеза ЖК [2]. В основном (нейтральном) пути синтеза ЖК (или в классическом пути) модификация стероидного кольца предшествует расщеплению боковой цепи, тогда как в расщеплении боковой цепи кислого (альтернативного) пути предшествуют модификации стероидных колец. Это осуществляют пять гидроксилаз, участвующих в синтезе ЖК, остальные ферменты полностью совпадают. Классический путь инициируется холестерином-7 α -гидроксилазой (CYP7A1) – единственным ферментом, ограничивающим скорость (ключевой фермент) синтеза ЖК, таким образом синтезируются две первичные ЖК: холевая кислота (CA) и хенодезоксихолевая кислота (CDCA) в печени человека [3]. Для синтеза CA требуется микросомальная 12 α -гидроксилаза стерола (CYP8B1), без 12 α -гидроксилазы продукт представляет собой CDCA. «Кислый» путь (или альтернативный путь) инициируется

стерол-27-гидроксилазой (CYP27A1) – ферментом цитохрома P450 митохондрий, который широко распространен в большинстве тканей и макрофагах [3]. «Кислый» путь может быть количественно важным в синтезе ЖК у пациентов с заболеваниями печени и у новорожденных. Однако до сих пор остается множество вопросов о значении альтернативного пути (или о значении, при каких состояниях: патологических или физиологических).

У людей большинство ЖК являются аминоконъюгированными в карбоксильной группе (амидирование) с отношением глициновых к тауриновым конъюгатам 3:1. Конъюгирование ЖК увеличивает ионизацию



и растворимость при физиологическом pH, предотвращает Ca^{2+} осаждение, минимизирует пассивную абсорбцию и устойчиво к расщеплению карбоксипептидазами поджелудочной железы [4]. Таким образом, нарушение процесса конъюгации будет немедленно отражаться на реологических свойствах желчи. В дистальном кишечнике конъюгированные СА и CDCA сначала деконъюгируются, а затем бактериальная 7α -дегидроксилаза превращает СА и CDCA в дезоксихолевую (DCA) и литохолевую кислоты (LCA) (соответственно DCA и LCA – вторичные (модифицированные) ЖК). Большинство LCA выводится с фекалиями, и небольшое количество LCA попадает в печень и быстро конъюгируется путем сульфатации и выводится в желчь. Сульфатирование является основным путем детоксикации гидрофобных ЖК у людей [5]. 7α -гидроксильные группы в CDCA также могут быть эпимеризованы в 7β -положении с образованием урсодезоксихолевой кислоты (UDCA). Гидроксильное положение в $6\alpha/\beta$ или 7β увеличивает растворимость ЖК и снижает их токсичность, что определяет более выраженные гепатопротективные свойства UDCA.

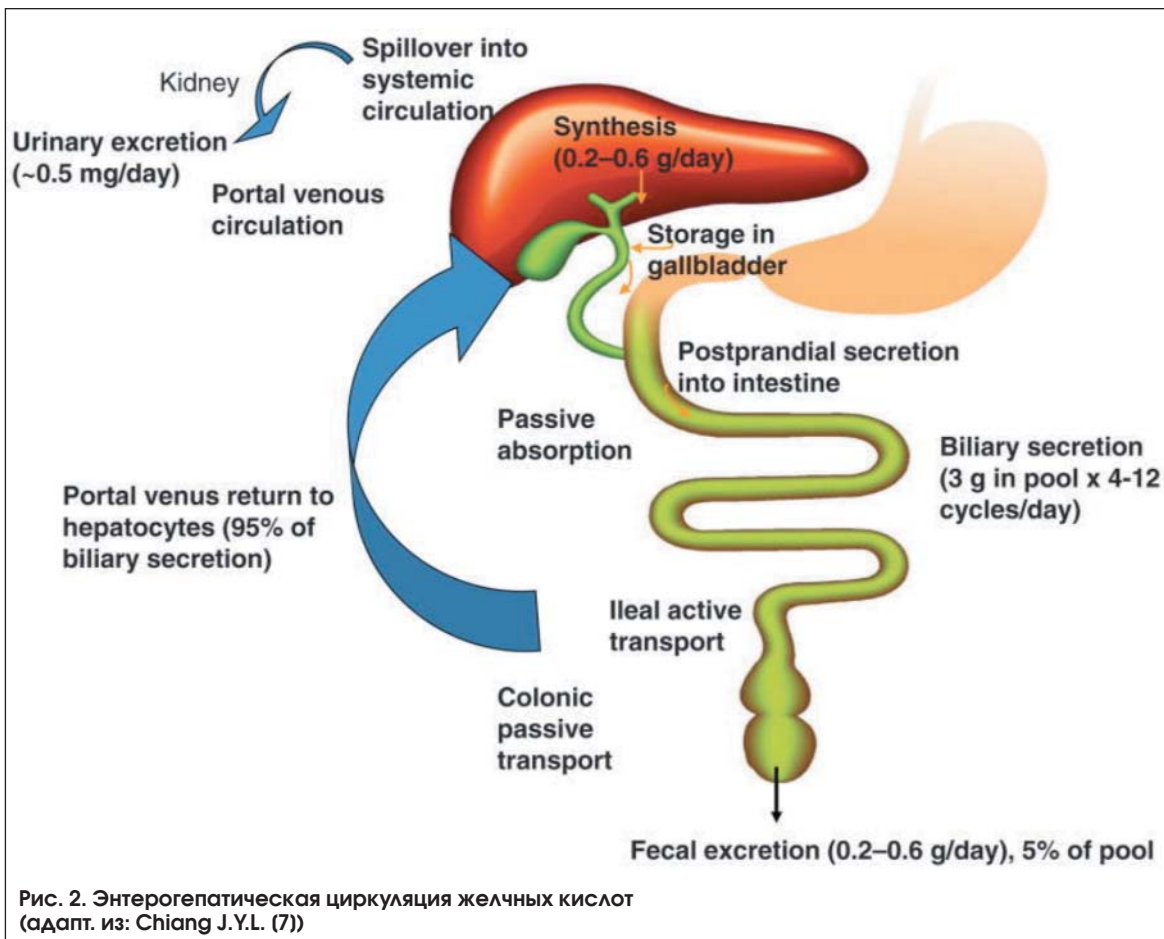
Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот

ЖК, синтезированные в печени, секретируются в желчь, реабсорбируются в кишечнике и транспортируются обратно в печень. Энтерогепатическая циркуляция ЖК очень эффективна у людей. Небольшое количество ЖК может возвращаться в системную циркуляцию, реабсорбируясь при прохождении через почечные каналцы в почках и затем попадая обратно в печень через системную циркуляцию. Некоторые ЖК, выделяемые в желчном протоке, повторно абсорбируются в холангиоцитах (эпителиальные

клетки желчных протоков) и возвращаются обратно в гепатоциты (холангиогепатический шунт) [6]. Значение этого процесса тоже составляет предмет отдельной группы наблюдений. В гепатоциты попадают первичные и вторичные (после реабсорбции в кишечнике) ЖК, которые оказывают регуляторные воздействия на основные метаболические пути (в т. ч. и на синтез ЖК, синтез холестерина и т. д.), однако до сих пор не установлено их соотношение. Естественно, развитие внутрипеченочного холестаза сопровождается нарушением функционирования холангиогепатического шунта, ростом доли первичных ЖК в гепатоците и стимулирующим воздействием на процесс апоптоза.

В дальнейшем ЖК депонируются в желчном пузыре. После каждого приема пищи холецистокинин, секретируемый I-клетками кишечника, стимулирует сокращение желчного пузыря и попадание ЖК в кишечный тракт. Многоступенчатая ферментативная конверсия холестерина в ЖК придает им мощные детергентные свойства, которые имеют решающее значение для их физиологических функций при образовании желчи в печени и абсорбции диетических липидов и жирорастворимых витаминов из тонкой кишки.

При прохождении через кишечный тракт небольшое количество неконъюгированных ЖК повторно абсорбируется в верхнем отделе кишечника пассивной диффузией. Большинство ЖК (95%) реабсорбируются через пограничную мембрану концевой отдела подвздошной кишки методом трансдиффузии через энтероцит к базолатеральной мембране и секретируются в порталный кровоток, а в синусоидах печени переносятся в гепатоциты. DCA реабсорбируется в толстой кишке и рециркулируется с СА и CDCA в печень (рис. 2).



Эффективная реабсорбция ЖК в концевой подвздошной кишке приводит к накоплению определенной массы ЖК в организме, называемой пулом ЖК, который совершает постоянный кругооборот между кишечником и печенью – энтерогепатическую циркуляцию. Наличие этого циркулирующего пула обеспечивает наличие адекватных концентраций ЖК в просвете кишечника для пищеварения, хотя до сих пор нет точного ответа на вопрос, какова продолжительность жизни отдельной ЖК. Закономерно, что многие заболевания печени и билиарной системы бу-

Рис. 2. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот (адапт. из: Chiang J.Y.L. (7))

дуг отражаться на этом показателе, однако интерес представляет изучение максимальной и минимальной «длительности жизни» ЖК. Пул ЖК ~3 г, состоит из ~40% СА, 40% CDCA, 20% DCA и следового количества LCA [7].

Фекальная потеря ЖК компенсируется биосинтезом *de novo* ЖК в печени для поддержания размера пула и представляет собой один из путей метаболизма холестерина у людей и большинства других млекопитающих. Относительно неизведанная область – функциональная гетерогенность печеночного метаболизма ЖК. Очевидно, что не все гепатоциты вносят одинаковый вклад в различные аспекты метаболизма ЖК. Учитывая распределение ключевых синтетических ферментов в гепатоцитах, а также их концентрацию и функциональную активность, можно сделать вывод, что клетки, окружающие центральную печеночную вену, отвечают в большей степени за синтез первичных ЖК. Напротив, ЖК, которые возвращаются из кишечника в печень во время их энтерогепатической циркуляции, улавливаются и транспортируются в основном периферическими гепатоцитами, которые окружают портальные триады, где портальная кровь поступает в ацинус печени [8]. Физиологическая значимость этой метаболической зональности, если таковая имеется, пока не установлена.

Физические характеристики ЖК как мощных детергентов, которые позволяют им образовывать мицеллы, также определяют определенный риск для клеток – возможность повреждения клеточных мембран, в значительной степени состоящих из липидов. Таким образом, в высоких концентрациях ЖК, находясь внутри гепатоцита, могут оказывать цитотоксическое действие. В частности, гепатоциты и холангиоциты находятся под угрозой в условиях нарушенного образования желчи или застоя желчи в протоковой системе (внутрипеченочный холестаз), следствием чего является повышение внутриклеточной концентрации ЖК. Очевидно, что требуется контроль за поддержанием физиологического уровня энтерогепатической циркуляции, а также скоростью синтеза ЖК в гепатоцитах.

В 1999 г. была начата новая эра исследований ЖК – они были идентифицированы как естественные лиганды фарнезоидного X-рецептора / ядерного рецептора ЖК (FXR/BAR или NR1H4). Многие недавние исследования предоставили убедительные доказательства того, что активирование ЖК FXR играет важную роль в поддержании метаболического гомеостаза [9–11]. По-видимому, активированный ЖК мембранный G-белковый рецепторный комплекс (GPCR) и TGR5 (также известный как Gprag-1, G-белковый рецептор ЖК) играют роль в стимулировании энергетического метаболизма, защите клеток печени и кишечника от воспаления и стеатоза, повышении чувствительности к инсулину [12]. Другой недавно идентифицированный GPCR – сфингозин-1-фосфатный рецептор 2 (S1P2) также может играть значительную роль в регуляции метаболизма липидов [13].

Регулирование синтеза желчных кислот через обратную связь

Исследования метаболизма ЖК показали, что как сами ЖК, так и холестерин, гормоны щитовидной железы, глюкокортикоиды, инсулин, циркадные ритмы влияют на активность CYP7A1 и скорость синтеза ЖК [2, 14]. Прерывание энтерогепатической циркуляции ЖК с помощью связывающих ЖК смол, таких как холестирамин, обладают выраженным стимулирующим воздействием на фермен-

тативную активность CYP7A1 и синтез ЖК. Предполагается, что синтез ЖК регулируется механизмом отрицательной обратной связи, а ЖК, возвращающиеся в печень посредством энтерогепатической циркуляции, могут прямо или косвенно ингибировать синтез первичных ЖК путем подавления активности CYP7A1. В последующем было доказано, что ЖК ингибируют (тогда как холестерин стимулирует синтез мРНК CYP7A1) активность фермента и, соответственно, синтез ЖК. Был сделан вывод о том, что активность CYP7A1 в основном регулируется транскрипционным механизмом.

Было отмечено, что множественные транскрипты CYP7A1 существуют в гепатоцитах, а их регуляторные (3'-нетранслируемые) области (3'-UTR) мРНК CYP7A1 необычайно длинны [15]. По оценкам, период полувыведения мРНК CYP7A1 очень короткий – около 30 мин [16]. Было высказано предположение, которое получило свое подтверждение, что ЖК могут снижать стабильность мРНК CYP7A1 (и за счет этого снизить скорость выведения) через воздействие ЖК на регуляторные участки, расположенные в 3'-UTR [15]. Однако данное предположение о посттранскрипционной регуляции CYP7A1 требует своего более тщательного изучения.

Влияние питания и голодания на синтез желчных кислот

Поскольку метаболизм печени очень активен в течение постпрандиального периода, существует физиологическая связь между индукцией синтеза ЖК и регуляцией метаболизма питательных веществ после приема пищи. Питательные вещества могут играть ключевую роль в регулировании синтеза ЖК, что, в свою очередь, регулирует ассимиляцию питательных веществ и метаболический гомеостаз.

CYP7a1 является высокоспецифичной гидроксилазой, которая использует только холестерин в качестве субстрата и образует гидроксильную группу в положении 7 α . Этот фермент расположен в эндоплазматическом ретикулуме с низким уровнем холестерина. Таким образом, доступность холестерина в качестве субстрата (эффект K_m – регуляции концентрацией) регулирует специфическую активность CYP7A1 [17]. Было высказано предположение, что новый синтезированный холестерин является предпочтительным субстратом для синтеза первичных ЖК. Таким образом, существует прямая связь синтеза *de novo* холестерина с биосинтезом ЖК в гепатоцитах. Стимуляция синтеза ЖК снижает уровни холестерина/оксистерола в печени и приводит к стимуляции синтеза *de novo* холестерина для получения субстрата для CYP7A1 [18].

Когда уровни внутриклеточного холестерина уменьшаются, происходит индукция его синтеза через стерол-регуляторный элемент-связывающий белок 2 (SREBP-2) и инсулин-индуцируемые гены-1 и -2 (Insig-1 и -2) в эндоплазматической ретикулярной мембране, а также инициирующего влияния SREBP-активатора на две оксистерол-чувствительные протеазы S1P и S2P в ядре, воздействующие на промощию генов, кодирующих все ферменты синтеза холестерина (в т. ч. и ключевого фермента – HMG-CoA-редуктазы) и рецептора LDL [17, 19]. Когда уровни внутриклеточного холестерина остаются высокими, SREBP-2 сохраняется в связанном состоянии в эндоплазматическом ретикулуме, а синтез холестерина ингибируется.

У пациентов с диабетом после воздействия стрептозоцином активность CYP7A1 повышается, указывая на то, что

инсулин подавляет CYP7A1, а отсутствие инсулина индуцирует CYP7A1 [20]. Сообщалось, что глюкагон/цАМФ и голодание индуцируют экспрессию CYP7A1, которая параллельно индуцирует рецептора активации пролиферации перокси-сом 1 α (PGC-1 α) и фосфоенолпируваткарбоксихиназы (PEPCK) – одного из ключевых ферментов глюконеогенеза [21], что указывает на то, что экспрессия CYP7A1 и синтез ЖК используются во время голодания в качестве сигнала прямого воздействия на абсорбцию питательных веществ в кишечнике. С другой стороны, у пациентов с исходно высоким уровнем в сыворотке 7 α -гидрокси-4-холестен-3-она (С4), отражающим высокую скорость синтеза ЖК, голодание способствовало снижению активности CYP7A1, в то время как прием пищи – повышению его активности. Закономерно, что активность CYP7A1, а соответственно, и синтеза ЖК является интегрирующим показателем, отражающим сумму, выраженность, а также длительность воздействия всех регуляторных влияний. Так, при длительном голодании активность CYP7A1 постепенно падала [22]. Исследования *in vivo* также показывают, что глюкоза и инсулин быстро индуцируют экспрессию гена CYP7A1 и синтез ЖК, приводя к увеличению пула ЖК [23]. Однако инсулин оказывает двойственное воздействие: стимулируя CYP7A1 в физиологических концентрациях, но ингибируя при высоких концентрациях, обнаруженных при развитии толерантности к инсулину [24].

Таким образом, мы имеем весьма сложный механизм взаимоотношений либо взаимоантагонистического влияния процесса переваривания и всасывания пищи, а также голодания на активность синтеза ЖК. Перечисленные выше механизмы указывают на тот факт, что и состав пищи, и общий гормональный фон будут в разной степени (а иногда и противоположно) оказывать влияние на скорость синтеза ЖК.

Известно и обратное влияние ЖК на модуляцию углеводного и липидного обмена. Так, конъюгированные ЖК активируют как адренкортикотропный гормон (АКТ), так и путь MAPK/ERK 1/2. Таурохолевая кислота активирует тирозинфосфорилирование рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) [25]. АКТ фосфорилирует FoxO1 и ингибирует PEPCK и глюкозо-6-фосфатазу (G-6-Pase) в глюконеогенезе. Также АКТ фосфорилирует и ингибирует активность гликогенсинтазы киназы 3 β (GSK3 β), что сопровождается активацией синтеза гликогена в первичных гепатоцитах крысы [26]. Это означает, что ЖК могут имитировать действие инсулина при регулировании метаболизма глюкозы, стимулируя синтез гликогена и ингибируя глюконеогенез. Известно, что гидрофобные ЖК индуцируют апоптоз в гепатоцитах, а гидрофильные ЖК увеличивают внутриклеточный цАМФ и активируют пути MAPK и PI3K для защиты гепатоцитов от апоптоза [27].

Также установлена прямая положительная корреляция между уровнем ЖК в сыворотке и индукцией синтеза глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) [28]. Так, у пациентов с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе после желудочного шунтирования синтез ЖК увеличивается за счет снижения отрицательной обратной реакции на ЖК, что приводит к увеличению синтеза ЖК и повышению толерантности к глюкозе. Это согласуется с недавним исследованием, согласно которому снижение циркулирующих ЖК ухудшало контроль над глюкозой у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, в то время как увеличение объема пула ЖК улучшало гомеостаз глюкозы

[29]. Следует уточнить, что уменьшение пула ЖК является не одной из причин диабета, а следствием дисрегуляции метаболизма ЖК и измененного метаболического гомеостаза. Уровни ЖК в сыворотке могут стать биомаркерами для диагностики заболеваний печени, диабета и ожирения.

Воздействие желчных кислот на ядерные рецепторы

ЖК непосредственно активируют три ядерных рецептора: FXR [30], рецептор прегнана X (PXR) [31] и рецептор витамина D (VDR) [32]. FXR активируется свободными и конъюгированными ЖК; гидрофобная ЖК CDCA является наиболее эффективным лигандом ЖК FXR (EC 50 = ~ 10 мкмоль/л), затем LCA, DCA и CA, тогда как гидрофильные ЖК UDCA и MCA практически не активируют FXR. LCA и его метаболит 3-кето-LCA являются наиболее эффективными лигандами ЖК как для VDR, так и для PXR (EC 50 = ~ 100 нмоль/л). PXR высоко экспрессируется в печени и кишечнике и играет более важную роль в детоксикации ЖК, лекарств и токсичных соединений, активируя ферменты P450, метаболизирующие фазу I, ферменты конъюгации II фазы и транспортеры соединений III фазы [33].

В терминальной подвздошной области конъюгированные ЖК реабсорбируются апикальным натрийзависимым транспортером ЖК (ASBT), расположенным на апикальной мембране энтероцитов. Внутри энтероцитов ЖК связываются с белком, связывающим ЖК, который индуцируется FXR [34]. ЖК выводятся в портальную циркуляцию димером органического растворимого транспортера α и β (OST α/β), расположенным в базолатеральной мембране энтероцитов [35]. OST α/β , по-видимому, является основным транспортером поступления ЖК из кишечника. OST α/β также действует как вторичный транспортер поступления ЖК в синусоидальной мембране. FXR индуцирует транскрипцию OST α/β -гена. ЖК поступают через портальную кровь в гепатоциты, где синусоидальный Na⁺ зависимый таурохолат котранспортер пептид (NTCP) захватывает ЖК в гепатоцитах. FXR ингибирует транскрипцию гена NTCP [36]. Таким образом, FXR играет решающую роль в энтерогепатической циркуляции ЖК путем регулирования синтеза ЖК, секреции ЖК, реабсорбции и секреции ЖК в кишечнике и поступлении ЖК в гепатоциты. Дефектная регуляция этих генов-мишеней FXR ухудшает энтерогепатическую циркуляцию ЖК и способствует холестатическим заболеваниям печени [37]. FXR, PXR и конститутивный андростан-рецептор (CAR) могут играть дополнительную роль в детоксикации ЖК и защите от холестаза [38].

Заключение

Открытие ядерных и мембранных рецепторов ЖК позволило сделать шаг вперед в изучении механизмов регуляции синтеза, секреции и реабсорбции ЖК, их влияния на основные метаболические пути. С другой стороны, это уточняет основные патогенетические механизмы возникновения холестатических заболеваний печени, а также особенности регуляции энтерогепатической циркуляции ЖК при сахарном диабете, ожирении, голодании. Дальнейшее изучение физиологических эффектов ЖК, равно как и их влияния на обмен холестерина, триглицеридов, глюкозы, позволит адаптировать подходы к терапии согласно ведущим патогенетическим механизмам.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>