

А. В. Козлов,
докт. мед. наук

В. В. Слепышева

Е. Н. Ребякова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Желчные кислоты представляют собой класс эндогенных органических соединений, химические превращения и физиологические функции которых интенсивно изучались в течение ряда лет. В то же время, только последние годы уникальные аспекты физиологии желчных кислот и изменений в обмене желчных кислот при разных заболеваниях привлекли внимание клиницистов [1].

Желчные кислоты — монокарбоновые гидроксикислоты из класса стероидов, производные холановой кислоты $C_{23}H_{39}COOH$ (синонимы — холевые, холиевые или холеновые кислоты). Все желчные кислоты содержат в своем составе стероидное кольцо с 24 углеродными атомами. В организме человека более 99 % всего пула желчных кислот приходится на пять основных форм.

Желчные кислоты были открыты немецким химиком А. Штреккером в 1848 г. (Адольф Фридрих Людвиг Штреккер — Adolph Friedrich Ludwig Strecker, 1822–1871 гг.). Из бычьей желчи он выделил таурохолевую кислоту, образованную таурином и другой кислотой, получившей название холевая, поскольку была обнаружена в составе желчи [2].

В серии обширных исследований, относящихся к началу XX в., проведенных видными специалистами в области изучения липидов, химические свойства и физиологические функции желчных кислот были, в основном, изучены. За исследования структуры и функций желчных кислот немецкому химику профессору Г. Виланду (Генрих Отто Виланд — Heinrich Otto Wieland, 1877–1957 гг.) в 1927 г. была присуждена Нобелевская премия по химии «за исследования желчных кислот и строения многих сходных веществ» [3].

К началу 60-х гг. XIX столетия было известно, что желчные кислоты являются производными холестерина, синтезируются в печени, секретируются в желчь и в небольших количествах выделяются из организма с калом. Желчным кислотам отводилась роль в сольubilизации разных нутриентов, жирорастворимых витаминов и растительных стероидов в кишечнике и печени и выведении многих липофильных метаболитов, в частности билирубина.

Интерес к данному классу соединений повысился после публикации в первом томе журнала «Journal

of Lipid Research» за 1960 г. (Vol. 1, вып. 5) статьи, ставшей позднее одной из ключевых в истории изучения желчных кислот. В ней была документирована способность ионообменных смол связывать в кишечнике желчные кислоты, увеличивать их выведение с калом и при этом снижать уровень холестерина в крови. Эти результаты привели к появлению целого класса соединений — секвестрантов желчных кислот (Bile acid binding resins, или BABR) холестирамина и колесевелама (Colesevelam, Welchol), не потерявших свое значение для лечения гиперхолестеринемии в терапии ишемической болезни сердца и взрослых пациентов с высоким уровнем холестерина ЛПНП и сахарным диабетом 2-го типа [4, 5].

С этим запасом знаний биохимии и молекулярные биологи приступили к дальнейшему изучению разных аспектов обмена желчных кислот в 1980-е гг.

В середине 80-х гг. XIX столетия в большинстве учебников и солидных научных изданиях, как правило, приводили один путь, описывавший превращения холестерина в желчные кислоты. К тому времени были охарактеризованы вовлеченные в данный процесс реакции гидроксилирования, окисления, восстановления, изомеризации, отщепления участка боковой цепи с образованием молекулы желчной кислоты, содержащей 24 углеродных атома (C_{24}) [6]. Это объяснялось тем, что тогда не все этапы и ферменты, вовлеченные в процессы синтеза желчных кислот, были основательно изучены.

Несмотря на это, было понятно, что с помощью сложно организованного механизма синтеза желчных кислот, их конъюгации и выведения, в организме поддерживается баланс холестерина и регулируется скорость его выведения. В надлежащее функционирование данного процесса вовлечены эффективные механизмы сохранения пула желчных кислот от их потери [7].

Пути выведения холестерина из организма

Установлено, что в клетках для выведения избытка холестерина задействовано несколько ферментных систем. Основной путь, отвечающий за расщепление практически 90 % всего холестерина, базируется на превращении холестерина в желчные кислоты в печени. Менее производительные пути обеспечивают

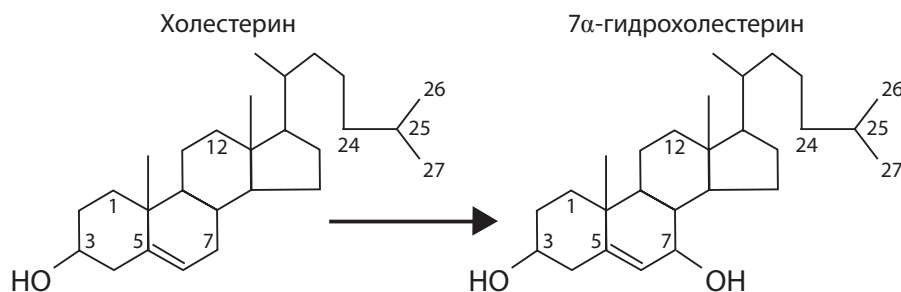


Рис. 1. Превращение холестерина в 7α-гидрохолестерин

превращение холестерина в стероидные гормоны в эндокринных клетках; синтез окистероидов легкими; мозговой тканью. Особый интерес представляют для исследователей реакции, вовлеченные в превращение промежуточного продукта биосинтеза холестерина (7-дегидрохолестерин) в активный витамин D_3 в коже, печени и почках. Несмотря на то, что на эти пути организм расходует менее 10% от всего синтезируемого в организме холестерина, образующиеся в них конечные продукты обладают значимой биологической ролью [8].

В клетках млекопитающих основной путь выведения холестерина из организма связан с его превращением в желчные кислоты. В этом процессе задействовано не менее 16 ферментов, локализованных в гепатоцитах. Физико-химические превращения промежуточных продуктов, пути синтеза желчных кислот под влиянием этих ферментов внушительны: происходит превращение практически нерастворимой в воде молекулы холестерина (4 мг/л) в соли конъюгированных желчных кислот, растворимость которых может резко повышаться, что способствует их выведению из печени в желчь. Мутации в генах, кодирующих девять из 16 ферментов, были обнаружены у больных с разными симптомами — от гиперхолестеринемии, печеночной недостаточности до прогрессирующих заболеваний нервной системы, что подчеркивает физиологическую значимость процесса расщепления холестерина и последующих превращений самих желчных кислот [9].

Образование желчных кислот в печени

Желчные кислоты в гепатоцитах являются специфическими продуктами превращения холестерина

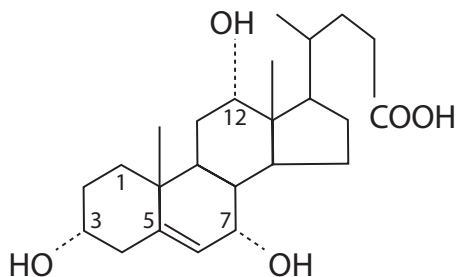


Рис. 2. Структурная формула холевой кислоты

под действием большой группы ферментов, локализованных в микросомах, пероксисомах и митохондриях. В цепи синтеза желчных кислот холестерин-7α-гидроксилаза (КФ 1.144.13.17) является первым ферментом, катализирующим реакцию превращения холестерина в 7α-гидрохолестерин (рис. 1), тем самым запуская цепь последующих превращений его молекулы.

Данный фермент лимитирует скорость всего процесса синтеза. Его активность регулируется по принципу отрицательной обратной связи желчными кислотами, попадающими в печень из энтеропеченочного цикла.

В гепатоцитах молекула 7α-гидрохолестерина подвергается ряду сложных превращений:

- происходит насыщение двойной связи в положении 5—6;
- укорачивается на три углеродных атома боковая цепь, в результате чего образуется новая молекула (холановая кислота), содержащая 24 углеродных атома;
- в положении C-24 образуется карбоксильная группа.

В результате всех этих превращений образуется холевая кислота (рис. 2).

Другая желчная кислота, образующаяся в печени, хенодезоксихолевая, отличается от холевой кислоты только отсутствием гидроксильной группы в положении 12. Эти кислоты — холевая кислота (3α-, 7α-, 12α-тригидрокси-5β- (3-холановая кислота)) и хенодезоксихолевая кислота (3α-, 7α-дигидрокси-5β-холановая кислота) — получили название «первичных» желчных кислот, поскольку они образуются в гепатоцитах. При этом синтезируется в два раза больше холевой кислоты, чем хенодезоксихолевой. На две эти желчные кислоты приходится от 60 до 90% всего количества образующихся желчных кислот.

Прежде чем попасть в желчные каналцы, обе первичные желчные кислоты конъюгируются с аминокислотой глицином или таурином, что увеличивает полярность молекулы, и, следовательно, растворимость. С помощью данного механизма образуются четыре первичные желчные кислоты: таурохолевая, гликохолевая, таурохенодезоксихолевая и гликохенодезоксихолевая. Конъюгация снижает значения pK желчных кислот от ~6 до 4 для глициновых и до 2 для тауриновых конъюгатов [10].

В просвете кишечника конъюгированные желчные кислоты находятся в ионизированной форме, поскольку их значения pK ниже относительно высокого значения pH кишечного содержимого. В норме глициновые конъюгаты желчных кислот преобладают в отношении от 3:1 до 4:1. Свободные (неконъюгированные) желчные кислоты в желчи не обнаруживаются.

Превращение первичных желчных кислот во вторичные осуществляется путем их деконъюгации в подвздошной, слепой и ободочной кишке под действием ферментов местной бактериальной флоры.

В нижних отделах тонкой и ободочной кишки и холевая, и хенодезоксихолевая кислоты подвергаются действию кишечной флоры. Отщепление гидроксильной группы в 7α -положении холевой и хенодезоксихолевой кислот приводит к образованию дезоксихолевой и литохолевой кислот, соответственно. Дегидрирование в 7α -положении и окисление хенодезоксихолевой кислоты приводят к образованию кетолитохолевой кислоты. После поглощения в печени вторичные желчные кислоты конъюгируются с глицином или таурином и вместе с первичными желчными кислотами становятся основными составляющими желчи. Состав желчных кислот в желчи здорового человека: 38 % конъюгаты холевой кислоты, 34 % конъюгаты хенодезоксихолевой кислоты, 28 % конъюгаты дезоксихолевой и 1–2 % конъюгаты литохолевой кислоты.

Вторичные желчные кислоты частично (30–50 %) поглощаются из кишечника и в печени после конъюгации с глицином или таурином выделяются в желчные каналцы. Таким образом, желчь содержит смесь первичных и вторичных желчных кислот.

Дезоксихолевая кислота как вторичная желчная кислота является своеобразным «конечным продуктом»: она попадает в энтеропеченочный цикл без последующих превращений. Таким образом, конъюгация вторичных желчных кислот в печени приводит к образованию следующих четырех конъюгированных желчных кислот: гликодезоксихолевой, тауродезоксихолевой, гликолитохолевой, тауролитохолевой.

Третичные желчные кислоты образуются как в печени, так и в кишечнике. Поглощенная в кишечнике литохолевая кислота превращается в печени в сульфохолевую кислоту (3-сульфогидрокси-5 β -холановая кислота). Кетолитохолевая кислота превращается в урсодезоксихолевую кислоту (3 α -, 7 β -дигидрокси-5 β -холановая кислота) как в кишечнике, так и в печени [11].

Значение вторичных желчных кислот

Литохолевая кислота — вторичная желчная кислота, образующаяся из хенодезоксихолевой кислоты под действием кишечной микрофлоры. Она существенно отличается по своим физико-химическим свойствам от других желчных кислот — нерастворима в воде, вследствие чего способна осаждаться в просвете толстой кишки. Литохолевая кислота способна оказывать повреждающее воздействие на мембраны

клеток, включая гепатоциты и эритроциты. В эксперименте литохолевая кислота способна вызвать повреждение гепатоцитов и клеток желчных каналцев и протоков. Полагают, что многие из этих эффектов связаны с замедлением тока желчи и развитием холестаза. В отличие от холевой кислоты, которая является мощным холеретиком агентом, литохолевая кислота может приводить к холестазу. Внутримышечное введение небольших доз литохолевой кислоты вызывает лихорадку, головную боль, тошноту в сочетании с местной воспалительной реакцией [12].

Несмотря на ограниченное поглощение в кишечнике, литохолевая кислота является нормальным составляющим элементом человеческой желчи и сыворотки. У здорового человека сульфатирование литохолевой кислоты в положении 3 предотвращает токсическое воздействие. Сульфозэфир литохолевой кислоты плохо поглощаются из кишечника и быстрее выделяются с калом, чем в несulfатированной форме. Сульфатная группа полностью ионизирована, что увеличивает ее растворимость и таким образом выведение через почки. Несмотря на наличие данного «клапанного» механизма, уменьшающего гепатотоксичность литохолевой кислоты, у больных с заболеваниями печени обнаруживали повышение их уровня. Повышение концентрации литохолатов было обнаружено в печени умерших от острого печеночного некроза и других заболеваний печени. Увеличение выделения с мочой литохолатов, в основном в форме сульфатов, было отмечено у больных с алкогольным циррозом печени. У здоровых и сульфатированные, и несulfатированные желчные кислоты обнаруживают в моче в небольших количествах [13].

В последующем желчные кислоты могут подвергаться превращениям под действием разных ферментов, которые обнаружены в печени, кишечнике и почке. Под их воздействием конъюгированные и неконъюгированные первичные или вторичные желчные кислоты могут подвергнуться сульфатированию, глюкуронированию или гликозилированию, что приводит к увеличению их растворимости в воде.

Регуляция синтеза желчных кислот печени

В регуляцию скорости синтеза желчных кислот задействованы механизмы обратной связи в ответ на изменение концентрации желчных кислот в печени, что приводит к изменению производительности всего ферментного каскада. Дополнительные регулирующие воздействия реализуются на уровне отдельных ферментов β -гидроксиметил, β -метилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы) и 7α -гидроксилазы, которые могут самостоятельно откликаться на изменение уровня урсодезоксихолевой кислоты (рис. 3).

Роль желчных кислот в образовании желчи

Опосредованный переносчиком активный транспорт желчных кислот в каналцевую желчь вызывает осмотический водный поток, являющийся основным фактором, стимулирующим образование желчи и

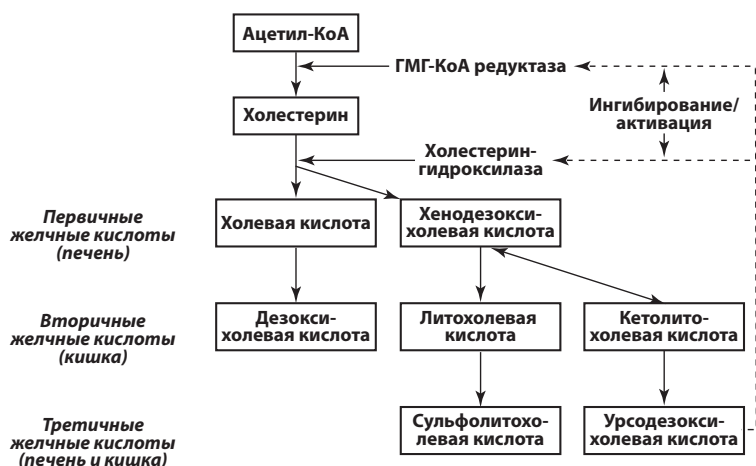


Рис. 3. Пути биосинтеза желчных кислот и его регуляция [11]

секрецию. Транспорт других органических анионов также влияет на секрецию остальных компонентов желчи — билирубина, холестерина и фосфолипидов. Секреции двух последних соединений при отсутствии желчных кислот не происходит.

Влияние секреции желчных кислот на выведение липидов с желчью в значительной степени является результатом способности желчных кислот облегчать солюбилизацию в мицеллах холестерина и фосфолипидов [14] (таблица).

В норме, печень чрезвычайно эффективна в поглощении и выведении желчных кислот из портальной печеночной циркуляции. В связи с этим, у здоровых людей в периферической крови общий уровень

Состав желчи [16]

Желчные кислоты (соли желчных кислот)	67 %
Фосфолипиды	22 %
Белок	5 %
Холестерин	4 %
Билирубин	0,3 %
Вода	82 %
Соли	18 %

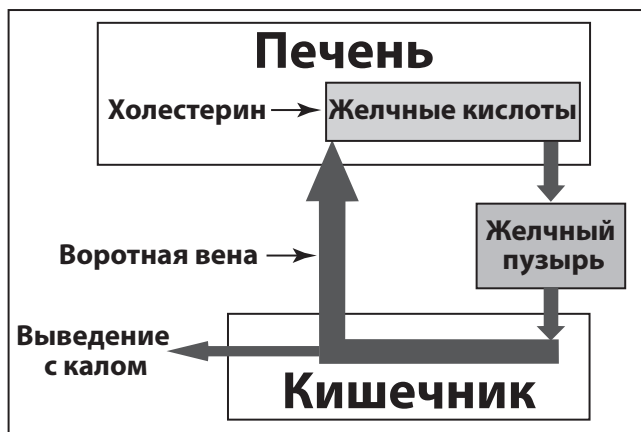


Рис. 4. Кишечно-печеночная циркуляция желчных кислот

желчных кислот весьма низкий. Уровень циркулирующих желчных кислот в любой момент определяется балансом между поглощением в кишечнике и поглощением печенью желчных кислот. В тех случаях, когда энтеропеченочная система нарушена, уровень в крови желчных кислот увеличивается вследствие сниженного клиренса печенью и портосистемного шунтирования [15].

Энтеропеченочная циркуляция желчных кислот

Организм поддерживает пул желчных кислот на постоянном уровне, используя систему рециркуляции, получившую название энтеропеченочный цикл (синонимы — кишечно-печеночная портально-билиарная циркуляция желчных кислот, энтерогепатическая циркуляция).

Ежедневно печень поглощает около 20 г желчных солей из крови. Вследствие высокой эффективности механизма поглощения печенью желчных кислот, менее 1 % всего пула желчных кислот циркулирует в периферической крови (рис. 4).

К анатомическим составляющим энтеропеченочного цикла относят печень, желчевыводящие пути, кишечник и портальную венозную систему. Поддержание стабильного пула желчных кислот в организме обусловлено процессами их реабсорбции в кишечнике и поглощением гепатоцитами, обеспечивая эффективный механизм рециркуляции. При голодании концентрация желчных кислот вследствие поглощения воды и электролитов в желчном пузыре может возрастать в десятки раз. После ночного голодания около 95 % всего пула желчных кислот может содержаться в желчном пузыре, что сопровождается их низкой концентрацией в кишечнике, крови портальной вены, печени и плазме крови [17]. В ответ на поступление пищи в кишечник, гормоны, высвобождающиеся из кишечной стенки, в частности холецистокинин, расслабляют сфинктер Одди, что приводит к сокращению желчного пузыря. Это позволяет мицеллам солей желчи и фосфолипидам в составе желчи высвободиться в кишечник, унося около 1 г холестерина ежедневно. В просвете кишки эндогенные фосфолипиды и холестерин высвобождаются из мицелл и заменяются холестерином и продуктами гидролиза триглицеридов — жирными кислотами и моноглицеридами. За сутки в организме образуется около 500 мг желчных кислот. Количество желчных кислот, выделяемых с калом, приближается к этим значениям. Синтез дополнительного количества желчных кислот определяется ежедневной потерей. Количеством желчных кислот 0,5 мг/сут (8 мкмоль/сут), выделяемых с мочой, можно пренебречь. Методами изотопного разведения было установлено, у здоровых взрослых пул желчных кислот составляет в среднем 2–4 г. При сбалансированности скорости

синтеза желчных кислот в печени и потери с калом, размеры пула поддерживаются на стабильном уровне.

Этот пул способен обмениваться 3–10 раз в сутки путем секреции желчных кислот в кишечник со скоростью 12–24 г/сут (30–60 ммоль/сут). Как правило, пул обновляется от двух до трех раз во время приема пищи. От 80 до 90 % всего пула желчных кислот, содержащихся в желчи, составляют желчные кислоты, не раз «проходившие» через кишечник. Почасовое поглощение желчных кислот печенью оценивают в пределах 450 мкмоль (1,8 г). Около 1 % от всего количества желчных кислот в крови остается постоянной — как до, так и после приема пищи. Экстракция желчных кислот портальной крови за один проход может достигать от 70–90 % в зависимости от типа и степени конъюгации [18].

Циркуляция обеспечивается несколькими метаболическими системами транспорта таким способом, что желчные кислоты также транспортируются против градиента концентрации.

В результате данного механизма рециркуляции, концентрация желчных кислот в тонкой кишке поддерживается на уровне 5–10 ммоль/л после приема пищи. Данная концентрация намного превышает критическую концентрацию мицеллообразования, равную ~2 ммоль/л, уровня, необходимого для эффективной солюбилизации липидов, поступивших с пищей. В промежутке между приемами пищи и уменьшении попадания желчных кислот в кишечник, их концентрация в просвете кишки снижается. Уровень желчных кислот в плазме крови зависит от их поступления из энтеропеченочного цикла. В связи с этим, общий уровень плазменных желчных кислот увеличивается на 50 % по сравнению с уровнем натощак через 90–120 мин после приема пищи [19].

Поглощение желчных кислот на синусоидальной мембране гепатоцита проходит путем активного транспорта при участии нескольких Na^+ -зависимых белков и пассивного транспорта путем диффузии.

Выделение желчных кислот из гепатоцита осуществляется на мембранах желчных канальцев либо активно с участием соответствующих транспортеров или путем экзоцитоза при участии потенциалзависимых мембранных переносчиков [20].

Поглощаются желчные кислоты энтероцитами в подвздошной кишке либо системой Na^+ -зависимых транспортеров, либо свободной диффузией в подвздошной и ободочной кишке. Желчный пузырь и верхние отделы тонкой кишки служат резервуарами желчных кислот и участвуют в регуляции циркуляции желчи путем перистальтических сокращений. В крови желчные кислоты транспортируются в связанной форме с альбумином или липопротеидами высокой плотности. Проникновение желчных кислот внутрь липопротеидов высокой плотности *HDL* опосредуется аполипопротеинами *A* и *A₂*.

Поглощение желчных кислот гепатоцитами опосредуется мембранной транспортной системой, включающей белки и гликопротеиды с высоким сродством к желчным кислотам. Процесс их поступления в клетку осуществляется, в основном, активным транспортным механизмом против электрохимического градиента за счет энергии АТФ. Перемещение желчных кислот к желчному полюсу гепатоцита осуществляется в комплексе с цитоплазматическими белками. «Свободные» желчные кислоты способны приводить к повреждению внутриклеточных структур вследствие амфифильности и детергентных свойств. Как в случае с билирубином, эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи и белки цитоскелета вовлечены в перемещение желчных кислот во внутриклеточном пространстве. Системы, связанные с транспортом желчных кислот, обладают высокой связывающей способностью, емкость которой значительно превышает нормальную концентрацию желчных кислот. Проникновение последних из гепатоцита в кровь возникает только в случае выраженных нарушений пассажа желчи при холестазах [21].

Функции желчных кислот [7]

1. Обмен холестерина
 1. Выведение избытка холестерина:
 - путем превращения холестерина в желчные кислоты;
 - солюбилизация холестерина в желчи;
 - регуляция синтеза холестерина в печени и кишечнике;
 - регулирование поступления холестерина в желчь: 3α -, 7α - желчные кислоты ингибируют секрецию; 3α -, 12α -желчные кислоты ускоряют секрецию.
 2. Переваривание и всасывание экзогенных липидов:
 - путем образования мицелл;
 - путем стабилизации и активации ферментов (панкреатическая липаза, фосфолипаза A_2 , панкреатическая холестеринэстераза).
 3. Эффект осмотического потока воды на выведение желчи.
 4. Эффект секреции желчи:
 - моногидрокси желчные кислоты действуют как холестатики;
 - ди- и тригидрокси желчные кислоты действуют как холеретики.

Мицеллы могут также служить выделительным механизмом для тяжелых металлов типа меди и ртути.

Поскольку печень является единственным органом, в котором происходит синтез, конъюгация, выделение и поглощение желчных кислот, последние могут служить лабораторным маркером, характеризующим многие функции печени.

Определение концентрации желчных кислот в крови позволяет установить:

- повреждение гепатоцитов;
- нарушение выделительной и синтетической функций печени;
- наличие портосистемного шунтирования крови.

(продолжение следует)

Литература

1. *Болезни печени и желчевыводящих путей* / Под ред. В. Т. Ивашкина. М.: Медицина, 2005.
2. *Nair P. P., Kritchewsky D., (eds.). 1971/1973. The Bile acids, Vol.1/2. New York: Plenum.*
3. *Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия* (пер. с англ.). М.: Прогресс, 1992.
4. *Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и его нарушения.* СПб.: Питер Ком, 1999.
5. *Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации. V пересмотр.* М., 2012.
6. *Daniellsson H., Sjovall J. Bile acid metabolism // Ann. Rev. Biochem. 1975. Vol. 44. P. 233–249.*
7. *Balistreri W. F., Setchell K. D. R. Clinical implications of bile acid metabolism // In: Textbook of Pediatric Gastroenterology, 2nd edition. Eds: Silverberg M., Daum F., Chicago, Year Book Medical Publishers, 1988. P. 72–89.*
8. *Russell D. W. Fifty years of advances in bile acid synthesis and metabolism // J. Lipid Res. 2009. Vol. 50. S120–S125.*
9. *Heubi J. E., Setchell K. D. R., Bove K. E. Inborn errors of bile acid metabolism // Seminars Liver Dis. 2007. Vol. 27. № 3. P. 282–294.*
10. *Balistreri W. F., Rej R. Liver function // In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2nd ed. Eds: Burtis C. A., Ashwood E. R. W. B. Saunders Company, 1994. P. 1449–1512.*
11. *Kuntz E., Kuntz H. D. Hepatology: principles and practice.* Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2002.
12. *Hofmann A. F. Detoxification of lithocholic acid, a toxic bile acid: relevance to drug hepatotoxicity // Drug. Metab. Rev. 2004. Vol. 36. P. 703–722.*
13. *Delzenne N. M., Calderon P. B., Taper H. S., Roberfroid M. B. Comparative hepatotoxicity of cholic acid, deoxycholic acid and lithocholic acid in the rat: in vivo and in vitro studies // Toxicol. Lett. 1992. Vol. 61. P. 291–304.*
14. *Romański K. The role and mechanism of action of bile acids in the digestive system – bile acids in the gut // Adv. Clin. Exp. Med. 2008. Vol. 17. P. 83–89.*
15. *Berry W., Reichen J. Bile acid metabolism: its relation to clinical disease // Seminars Liver Dis. 1983. Vol. 3. P. 330–340.*
16. *Галлер Г., Ганефельд М., Яросс В. Нарушения липидного обмена: диагностика, клиника, терапия* (пер. с нем.). М.: Медицина, 1979.
17. *МакНелли П. П. Секреты гастроэнтерологии* (пер. с англ.). М.: Бином, 2005.
18. *Jansen P. L., Groen A. K. Mechanisms of bile secretion // In: Zakim and Boyer's Hepatology. A Textbook of liver Disease. Fifth Edition. Eds: Boyer M.D., Wright T.L., Manns M.P. Vol. 1. 2006. P. 67–85.*
19. *Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.* (пер. с англ.). М.: Гэотар Медицина, 1999.
20. *Кузнецова Е. Л., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т. Новые данные о молекулярных механизмах гепатобилиарного транспорта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2006. Т. 16. № 6. С. 9–15.*
21. *Trauner M., Boyer J. L. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation // Physiol. Rev. 2003. Vol. 83. P. 633–671.*

Приглашаем Вас принять участие в VI Междисциплинарной научно-практической конференции

**«УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ:
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ»**

с симпозиумами: «Генетические аспекты репродукции» и «Заболевания шейки матки».

Время проведения: 28–29 мая 2013 г. с 10.00 до 17.00

Место проведения: Санкт-Петербург, ПетроКонгресс (ст. м. «Чкаловская», ул. Лодейнопольская, д. 5)

В рамках конференции будет проведен мастер-класс по кольпоскопии, патологии шейки матки и деструктивным методам лечения (3 ч) с разбором клинических ситуаций.

Оформление тезисов: публикация тезисов осуществляется бесплатно. **Тезисы и заявки на доклад принимаются до 28 апреля 2013 г.** Тезисы направляются в Оргкомитет конференции по электронной почте вложенными файлами (название файла должно соответствовать названию статьи или тезисов).

Требования к оформлению тезисов: редактор MS Word, шрифт Times New Roman, размер 12, интервал 1,5. Обязательно указать название работы, инициалы и фамилию автора(ов), город, учреждение, контактный телефон. Объем тезисов не должен превышать двух страниц. Редакционная коллегия оставляет за собой право корректировать и рецензировать тезисы и статьи. *Адрес электронной почты:* urgyn@yandex.ru

За дополнительной информацией просьба обращаться в Оргкомитет конференции:

ООО «ДискавериМед», Издательский дом «Терра Медика»

Елена Викторовна Прижевойт, Елена Николаевна Чепурная тел./ф. (812) 274-08-62, 327-76-22, e-mail: expo@terramedica.spb.ru, для тезисов докладов: urgyn@yandex.ru, <http://www.discoverymed.ru>