

Wątroba, wydzielanie żółci a ksenobiotyki

Krzysztof Romański

z Pracowni Fizjologii Klinicznej Katedry Biostruktury i Fizjologii Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej we Wrocławiu

Uważa się, że wątroba to największy gruczoł organizmu o dużo bardziej skomplikowanej strukturze niż inne gruczoły. Wiąże się to ściśle ze złożonością jej roli, a oczywiście tu zależności struktury i funkcji (1) oraz jej bardzo istotne znaczenie w organizmie niewątpliwie determinują także jej wielkość, stanowiącą około 2% masy ciała. Czynności wątroby są tak liczne, że trudno je wszystkie szczegółowo wymienić i dlatego zwykle podaje się je w układzie prostszym, tj. grupami. Wydaje się, że najważniejszą grupę czynności wątroby stanowią procesy metaboliczne. W wątrobie przebiegają bowiem liczne reakcje syntezy i rozkładu białek oraz związków azotowych niebiałkowych, cukrowców, związków lipidowych i innych, w tym transport jonów i niejonowych związków nieorganicznych (2). Są to raczej klasyczne przemiany biochemiczne, które zachodzą także w innych tkankach, choć na ogół znacznie mniej intensywnie. Do nich dochodzą jeszcze bardziej specyficzne procesy, które nie występują w innych tkankach. Jedną z takich grup stanowią przemiany metaboliczne związków steroidowych. Większość z nich, jak procesy biochemiczne związane z syntezą cholesterolu i kwasów żółciowych oraz inne procesy związane z koniugacją i transportem kwasów żółciowych, wiąże się ściśle z drugą ważną grupą czynności wątroby, a raczej jej podstawowych komórek – hepatocytów, jaką stanowi cały proces wytwarzania, wydzielania i odpływu żółci z wątroby do dalszych pozawątrobowych dróg żółciowych (3, 4, 5).

Same procesy związane z tworzeniem żółci (6) są uzależnione od procesów metabolicznych hepatocytów i od procesów pobierania przez hepatocyty związków z krwi (7), które po przetransportowaniu od bieguna sinusoidalnego do bieguna kanalikowego mogą być wydzielane do żółci (8, 9). Dotyczy to głównie kwasów żółciowych, ale także i innych związków (10, 11). Informacje te są bardzo istotne dla zrozumienia patogenezy oraz rozwoju diagnostyki laboratoryjnej chorób wątroby u człowieka (10) i zwierząt (12). Nie tylko bowiem u człowieka, ale także u zwierząt występuje wiele chorób wątroby, nieraz trudnych do diagnozowania (13), w tym także powiązanych z zaburzeniami wydzielania

żółci (14, 15, 16, 17). Stąd wypływa oczywiście konieczność jak najlepszego rozumienia procesów fizjologicznych. Trzecią, również złożoną grupą czynności wątroby jest unieczynnianie wielu związków chemicznych i kierowanie ich do narządów wydalniczych, w tym także do żółci. Należy tu udzielać wątrobie w eliminowaniu z ustroju związków szkodliwych (odtruwanie) i substancji niepotrzebnych w całym organizmie lub tylko w wątrobie.

Opisywana grupa funkcji stawiana jest co najmniej na równi z funkcją metaboliczną. Zwykle wspomina się tylko o odtruwaniu i to właśnie ta funkcja jest, być może, dla organizmu właśnie najważniejsza. Wątroba jest zaopatrywana w krew od strony krążenia wrotnego i krążenia ogólnego, zatem przepływ krwi przez wątrobę jest bardzo znaczny. Pozwala to z jednej strony na wychwyt przez wątrobę wielu szkodliwych substancji z krwi, a z drugiej strony na sprawne wydalanie do krwi wielu związków. Ponadto w wątrobie znajduje się wiele enzymów zdolnych do unieczynniania szkodliwych lub zbędnych substancji. Po ewentualnym unieczynnieniu są one kierowane przede wszystkim do krwi, a z krwią do narządów wydalniczych, głównie do nerek. Odtruwanie polega właśnie na unieczynnianiu i wydalaniu z wątroby lub metabolizowaniu substancji szkodliwych zarówno powstałych w wątrobie, jak przenikających do wątroby z krwi. W tym zakresie wątroba jest dla organizmu narządem centralnym. Czynność odtruwania polega na unieczynnianiu-sprzęganiu i wydalaniu poza wątrobę, tj. do krwi lub do żółci, związków szkodliwych dla organizmu (zalicza się też usuwanie związków wprawdzie nieszkodliwych, lecz niepotrzebnych czy też niepotrzebnych chwilowo), w tym także dla samej wątroby. W usuwaniu związków do żółci biorą udział zarówno hepatocyty, jak cholangiocyty (18). Enzymy wątrobowe pełnią tu trojaką rolę: redukują aktywność farmakologiczną i toksyczną wydalanych substancji, polaryzują ich cząsteczki oraz wpływają na funkcje transporterów i ewentualne wiązanie substancji z nośnikiem. Obniżanie aktywności biologicznej związków przeznaczonych do usunięcia z wątroby odbywać się może poprzez ich rozkład, ale przede wszystkim przebiega w postaci sprzęgania najczęściej z tauryną,

Liver, bile secretion, and xenobiotics

Romański K., Laboratory of Clinical Physiology, Department of Biostructure and Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Wrocław University of Environmental and Life Sciences

Among many physiological functions of the liver three groups of functions seems to be the most important. First group contains several metabolic processes conducted in liver tissue. Removal function of the harmful and unnecessary substances to the blood and bile (and then their elimination from the body) represents the second group. The third group, perhaps less important one, comprises the help in the digestive processes due to secretion of bile and its inflow to the duodenum. Many endogenous and exogenous (xenobiotics) substances is excreted by the liver in an unchanged form, but more frequently in conjugated form what decreases its undesired biological activity. Drugs are the special group in these aspects. Some of them are neutralized and excreted but other chemicals act on the liver in different directions. The modulation of liver function, especially bile secretion by these drugs and possibly also that of their own excretion rate represents one of the most interesting and actually studied question. There are a variety of the drugs excreted by the liver and the role of bile acids in this process is composed. The bile acids mostly induce bile flow, are not toxic and can exert even the beneficial effects on the liver. However, some of them can be harmful impairing the bile flow through the direct action on bile transport mechanism in the hepatocytes. Several regulators and drugs can affect bile acid secretion as well. Therefore, there are several links between the chemical substances excreted by the liver and the liver physiological function.

Keywords: liver functions, bile secretion, control, drugs.

glicyną, siarczanem czy glukuronianem. Kwasy żółciowe podlegają również tym procesom, o czym już wspomiano (19). Po zakończonym procesie sprzęgania substancje przechodzą do krwi i/lub do żółci. Jednakże duża grupa wewnątrzkomórkowych procesów detoksykacyjnych dotyczy utleniania czy hydroksylacji oraz odłączania pewnych grup z cząsteczki, jak grupa aminowa, siarczanowa i inne (18). W ten sposób działa wiele enzymów, spośród których ważną grupę stanowią enzymy związane z cytochromem P450 (tab. 1; 20). Do leków będących substratami tej grupy enzymów należą takie znane związki, jak kofeina, estradiol, teofilina, halotan, nikotyna, ibuprofen, omeprazol, kodeina, chlorpromazyna, haloperidol, midazolam, nifedypina, lowastatyna i inne. Reakcje te zachodzą w mikrosomach, a zwłaszcza w obrębie siateczki śródplazmatycznej hepatocytów. Przykłady substratów, aktywatorów i inhibitorów tych enzymów przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Ważniejsze enzymy cytochromu P450, ich niektóre substraty, aktywatory i inhibitory (18)

Symbol enzymu	Substrat enzymu	Aktywator enzymu	Inhibitor enzymu
CYP1A2	kofeina	omeprazol	fluwoksamina
CYP2A6	halotan	-	metoksazalen
CYP2C9	diklofenak	ryfampina	sulfafenazol
CYP2D6	chloropromazyna		chinidyna
CYP2E1	acetaminofen	etanol	disulfiram
CYP3A4	estradiol	fenobarbital	erytromycyna

Tabela 2. Możliwe oddziaływania niektórych grup związków na wątrobę

Substancja	Rodzaj antagonisty lub modulatora	Mechanizm działania
I. Środki wpływające na układ autonomiczny, np. betanechol	atropina	receptor muskarynowy
II. Hormony steroidowe, np. estradiol	tamoksyfen	receptor estrogenowy
III. Hormony peptydowe, np. insulina	?	receptor insulinowy
IV. Substancje wpływające na transport jonów, np. środki znieczulające miejscowo	weratrydyna	kanały sodowe
V. Enzymy, np. cyklooksigenaza	aspiryna	wpływ na metabolizm eikozanoidów
VI. Nośniki transportowe, np. nośnik choliny	hemicholinium	wpływ na transport choliny
VII. Układy transportowe, np. pompa protonowa*	omeprazol	wpływ na transport H ⁺

*Działanie pompy protonowej wydaje się najistotniejsze w obrębie błony śluzowej żołądka

Polaryzacja cząsteczki polega na wiązaniu kowalencyjnym danego związku lub jego bezpośredniego metabolitu powstałego w opisanych wyżej, jako pierwsza grupa, procesach metabolicznych. Wiązanie może zachodzić z kwasem glukuronowym, glutationem, siarczanem, octanem lub cząsteczką aminokwasu. Taka spolaryzowana cząsteczka wykazuje mniejszą aktywność biologiczną i jest łatwiej wydalana do żółci. Reakcje te zachodzą w cytoplazmie komórki. Glukuronizacji podlegają przede wszystkim takie związki, jak bilirubina, steroidy czy witaminy rozpuszczalne w tłuszczach. Procesowi temu podlega około 40% wydalanych przez wątrobę substancji, a więc obejmuje ona także wiele innych związków w różnym zakresie, w tym również leków. Glukuronian jest obecny także w żółci (21), do której jest najprawdopodobniej wydzielany jego nadmiar. Łączeniu z grupą siarkową ulega około 20% substancji wydalanych, natomiast łączeniu z glutationem oraz acetylacji podlega około 25% metabolizowanych związków. Jednakże łączenie z glutationem jest częstsze niż acetylacja i podlegają temu procesowi głównie substancje hydrofobowe. Trójpeptydowy glutation zawierający glicynę, cysteinę i kwas glutaminowy łączy się, tworząc tioestry (22). Łączenie z glutationem jest procesem, którego znaczenie podwyższa sama rola glutationu

wydzielanego w znaczącej ilości do żółci (23). Przyczynia się on do tworzenia frakcji żółci niezależnej od wydzielania kwasów żółciowych i wraz z kwasami żółciowymi uczestniczy w krążeniu jelitowo-wątrobowym. Natomiast acetylacji podlegają głównie takie grupy związków, jak aminy, hydrazyny i sulfonamidy. Mniej częsty proces metylacji (kilka procent) obejmuje przede wszystkim związki aromatyczne i heterocykliczne. Jeden związek może podlegać różnym procesom, co jest widoczne na przykładzie paracetamolu (24). Unieczynnianie związków szkodliwych zmienia ich właściwości fizykochemiczne, co z jednej strony hamuje ich aktywność całkowicie lub częściowo, przy czym zależy to od rodzaju powstałego metabolitu czy koniugantu, a z drugiej strony ułatwia ich transport w wątrobie (usuwanie z komórki wątrobowej do krwi lub do żółci), transport we krwi, przechodzenie z krwi do narządu wydalniczego, a na końcu ewentualnie też eliminację z organizmu.

Rodzaje substancji eliminowanych z organizmu

Z organizmu mogą być wydalane praktycznie wszystkie związki, które nie ulegają metabolizmowi komórkowemu, końcowe metabolity lub koniuganty, substancje potrzebne organizmowi, ale znajdujące

się w nadmiarze, a nawet inne potrzebne substancje (np. jony), których eliminacja jest w jakiś sposób ograniczona. Ogromna większość tych substancji musi przechodzić przez wątrobę. Można więc stwierdzić, że eliminowane są z ustroju, głównie za pośrednictwem wątroby, związki szkodliwe oraz takie, które nie są w danym momencie konieczne, są też eliminowane nawet związki potrzebne organizmowi. Granica pomiędzy związkiem szkodliwym dla organizmu a związkiem niepotrzebnym może być płynna, gdyż np. związek niepotrzebny znajdujący się w większym stężeniu może stać się szkodliwy. Ponadto eliminowane są substancje dostające się przypadkowo do organizmu, przy czym część z nich to związki obojętne, czyli niewykazujące działania biologicznego. Substancje pochodzące z zewnątrz określa się mianem ksenobiotyków. Należą do nich wszystkie związki raczej niemetalizowane w organizmie, a dostające się z zewnątrz, a więc substancje szkodliwe, niepotrzebne, dostające się przypadkowo, jak również podawane celowo, np. leki. Leki stanowią szczególną grupę ksenobiotyków.

Leki

Leki to substancje czynne, zwykle niewystępujące w organizmie, ale często do niego wnikać z powodów leczniczych, a więc świadomego ich stosowania. Stosuje się je także profilaktycznie, a także w innych celach, np. hodowlanych. Nierzadko jednak lek dostaje się też do organizmu przypadkowo. Najczęściej lek dostaje się z krwią krążenia wrotnego lub ogólnego do wątroby, gdzie ulega zwykle pewnym przemianom lub modyfikacjom, po których jest przeważnie kierowany do krwi lub żółci. Oprócz oddziaływań terapeutycznych, leki mają także szkodliwe lub niepożądane (zbędne) oddziaływania uboczne, toteż można je zaliczać równocześnie do substancji pożądaných, jak niepożądanych czy niepotrzebnych, zwłaszcza gdy podawane są w nadmiarze. Ponadto wyraźne przedawkowania leków prowadzą do zatrucia. Z tych powodów znajomość dróg wydalania i procesów kierujących wydalaniem takich leków jest szczególnie istotna. Kwestie te wiążą się z losami leków w organizmie, czym zajmuje się przede wszystkim farmakologia, a w szczególności wydzielona z niej dziedzina farmakokinetyka. Zagadnienia związane z udziałem żółci w tych procesach stanowią jej integralną część (25). Można ją rozpatrywać jako wyłączone badanie wydalania leków przez wątrobę do żółci, tj. bez rozpatrywania ich działania w organizmie. W tym wypadku mogą być jednak badane mechanizmy ich sprzęgania i wydalania (26).

Wydalanie leków przez wątrobę może być też analizowane w aspekcie oceny roli żółci w ich wydalaniu w powiązaniu z ich farmakologicznym działaniem, przede wszystkim na wątrobę (27). Szczególna rola przypada tu lekom wpływającym na wydzielanie żółci (28), czyli mogącym nieraz regulować swe własne wydalanie w sposób bezpośredni lub pośredni. Istnieje bardzo wiele substancji wpływających na wątrobę w różny sposób (25), co skrótnie ilustruje **tabela 2**. Do nośników i układów transportowych należy dodać te, które znajdują się w błonach hepatocytów (29) i które wpływają na transport wielu anionów i kationów. Zostały one opisane krótko już wcześniej (19). Mają one bardzo istotny wpływ na wydzielanie żółci, a więc stanowią pośrednio jakby „napęd” także do wydalania ksenobiotyków i innych zbędnych substancji endogennych do żółci, jak np. cholesterol. Jak wiadomo, substancje wydalone tą drogą napływają w ogromnej większości z żółcią do dwunastnicy, skąd mogą się przedostawać do jelita grubego i być usuwane z organizmu z kałem. Wiadomo, że transportery (30, 31, 32), a także receptory jądrowe (33) uczestniczą bezpośrednio w wydalaniu leków przez wątrobę do żółci. Oznacza to udział ksenobiotyków nie tylko w wydzieleniu żółci, ale także w metabolizmie kwasów żółciowych, co może stanowić pośrednią drogę we wpływie na sekrecję żółci. Rola receptorów jądrowych polega m.in. na kontroli transporterów żółciowych (34, 35).

Substancje wydalone przez wątrobę do żółci

Liczne składniki żółci mogą być w sposób sztuczny, pod kątem ich znaczenia, podzielone na dwie grupy. Pierwsza z nich obejmuje składniki mające znaczenie dla fizjologicznych zadań żółci w ustroju. Należą do nich tzw. stałe składniki żółci (składniki podstawowe), które występują w żółci we względnie stałym stężeniu, choć mechanizm ich wydzielenia może być różny (36, 37). Należy do nich przede wszystkim woda, kwasy żółciowe, fosfolipidy, podstawowe elektrolity (HCO_3^- , Na^+ , K^+ , Cl^-) oraz przynajmniej częściowo także barwniki żółciowe. Zagadnienie to stanowi charakterystykę mechanizmów powstawania żółci i było już opisywane (38). Do drugiej grupy można zaliczyć substancje, których zawartość w żółci znacznie się waha lub w ogóle jest okresowa. Nielicznym wyjątkiem jest cholesterol, a także niektóre makroelementy i enzymy. Związki te znajdują się w żółci na ogół w stosunkowo niewielkich ilościach i nie mają większego znaczenia w procesach trawiennych w dwunastnicy. Oprócz tych składników żółć zawiera często ksenobiotyki. Ich liczba i różnorodność

jest bardzo znaczna, zatem trudno nawet wszystkie wymienić. Ich syntetyczne opisy mogą być zatem przedmiotem oddzielnych opracowań.

Rola kwasów żółciowych w wydzieleniu ich kwasów do żółci

Odmienne wpływy różnych czynników na transportery kwasów żółciowych stanowią prawdopodobnie jedną z przyczyn rozmaitych wpływów kwasów żółciowych na wydzielanie żółci oraz ich wydzielenie (39). Drugą przyczyną mogą być odmienne właściwości tych związków (40). Zatem kwasy żółciowe mogą nie tylko hamować wydzielanie żółci, ale wykazywać także działanie cytotoksyczne (41, 42, 43). Kwasy żółciowe mogą mieć zupełnie odwrotne działanie, o czym już wspomniano wcześniej (44). Leki mogą mieć także wpływ na transport kwasów żółciowych (45). Uważa się, że poziom wydzielenia kwasów żółciowych do żółci zależy głównie od ich napływu do wątroby i syntezy wątrobowej, mimo że wykryto wiele substancji regulujących wydzielanie kwasów żółciowych na poziomie hepatocytów. Stosując różne modele doświadczalne wykazano, że do regulatorów wzmagających wydzielenie kwasów żółciowych można zaliczyć m.in. naczynioruchowy peptyd jelitowy (46), wazopresynę (47), endotelinę-1 (48) i progesteron (49). Podobne działanie obserwowano pod wpływem chloropromazy (50, 51). Natomiast jako regulatory hamujące wydzielenie kwasów żółciowych opisano m.in. etynyl-estradiol (52) i leukotrien D_4 (53). Ponadto obserwowano podobne działanie papaweryny (54). Tak więc z jednej strony kwasy żółciowe mogą występować jako naturalne, podstawowe składniki żółci, a z drugiej strony jako leki lub nawet regulatory, a ich wydzielanie wydaje się być kontrolowane przez czynniki humoralne.

Podsumowanie

Wątroba pełni w organizmie wiele funkcji, z których wspomniano jedynie trzy najważniejsze ich grupy wiążące się z rolą substancji chemicznych. Pierwsza to naturalne, istotne fizjologicznie składniki żółci. Druga to substancje jedynie wydalone z żółcią. Trzecią stanowią substancje wywierające działanie biologiczne w obrębie wątroby, zarówno endo-, jak egzogenne. Leki plasują się w dwóch ostatnich grupach, podobnie zresztą jak substancje regulujące. Podział ten świadczy wyraźnie o dużej złożoności funkcji wątroby w tym zakresie, a szczególnie omówienie wspomnianych grup wymaga oddzielnych opracowań. W tym artykule wspomniano jedynie przykładowo przedstawicieli poszczególnych grup celem ogólnego naświetlenia

tej kwestii. W świetle występowania wielu chorób wątroby u ludzi i zwierząt znajomość procesów fizjologicznych w wątrobie zdaje się kluczowa dla ogólnomedycznego rozwoju hepatologii.

Piśmiennictwo

1. Tanikawa K.: *Ultrastructural Aspects of the Liver and its Disorders*. Igaku-Shoin, Tokyo 1979.
2. Jenkins W.J., Billing B.: *Physiology of the liver*. W: J.E. Berk (edit.): *Bockus Gastroenterology*. W. B. Saunders Company, Philadelphia 1985, s. 2666-2696.
3. Dawson P.A., Shneider B.L., Hofmann A.F.: *Bile formation and enterohepatic circulation*. W: L.R. Johnson. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Elsevier, Amsterdam 2006, s. 1437-1462.
4. Stevens C.E., Hume I.D.: *Comparative Physiology of the Vertebrate Digestive System*. Cambridge University Press 1995.
5. Nowak A., Nowakowska-Duwała E.: *Drogi żółciowe*. W: S.J. Konturek (edit.): *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna*. PZWL, Warszawa 2001, s. 457-488.
6. Elferink R.P.: Understanding and controlling hepatobiliary function. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2002, **16**, 1025-1034.
7. Meier P.J.: Molecular mechanisms of hepatic bile salt transport from sinusoidal blood into bile. *Am. J. Physiol.* 1995, **269**, G801-G812.
8. Wolkoff A.W., Cohen D.E.: Bile acid regulation of hepatic physiology. I. Hepatocyte transport of bile acids. *Am. J. Physiol.* 2003, **284**, G175-G179.
9. Kaplowitz N., Stolz A., Sugiyama Y.: Bile acid binding proteins in hepatic cytosol. W: G. Paumgartner, A. Stiehl, W. Gerok (edit.): *Enterohepatic Circulation of Bile Acids and Sterol Metabolism*. MTP Press Limited, Lancaster 1985, s. 67-76.
10. Klaassen C.D., Watkins III J.B.: Mechanisms of bile formation, hepatic uptake, and biliary excretion. *Pharmacol. Rev.* 1984, **36**, 1-67.
11. Oude Elferink R.P., Groen A.K.: Mechanisms of biliary lipid secretion and their role in lipid homeostasis. *Semin. Liver Dis.* 2000, **20**, 293-305.
12. Sutherland R.J.: Biochemical evaluation of the hepatobiliary system in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1989, **19**, 899-927.
13. Toulza O., Center S.A., Brooks M.B., Erb H.N., Warner K.L., Deal W.: Evaluation of plasma protein C activity for detection of hepatobiliary disease and portosystemic shunting in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2006, **229**, 1761-1771.
14. Center S.A., Baldwin B.H., Erb H., Tennant B.C.: Bile acid concentrations in the diagnosis of hepatobiliary disease in the cat. *J. Am. Med. Vet. Assoc.* 1986, **189**, 891-896.
15. Garry F.B., Fettman M.J., Curtis C.R., Smith J.A.: Serum bile acid concentrations in dairy cattle with hepatic lipodosis. *J. Vet. Intern. Med.* 1994, **8**, 432-438.
16. Hauge J.G., Abdelkader S.V.: Serum bile acids as an indicator of liver disease in dogs. *Acta Vet. Scand.* 1984, **25**, 495-503.
17. West H.J.: Evaluation of total plasma bile acid concentrations for the diagnosis of hepatobiliary disease in horses. *Res. Vet. Sci.* 1989, **46**, 264-270.
18. Murray K.F., Messner D.J., Kowdley K.V.: Mechanism of hepatocyte detoxification. W: L.R. Johnson (edit.): *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Elsevier, Amsterdam 2006, s. 1483-1504.
19. Romański K., Bzorska M.: Biosynteza, koniugacja wątrobowa i transport kwasów żółciowych do żółci u człowieka i zwierząt monogastycznych. *Życie Wet.* 2009, **84**, 389-400.
20. Watkins P.B.: The role of cytochrome P450 in drug-induced liver disease. W: N. Kaplowitz, L.D. DeDeve (edit.): *Drug-Induced Liver Disease*. Marcel Dekker, New York 2003, s. 15-33.
21. Croceni F.A., Pellegrino J.M., Catania V.A., Luquita M.G., Roma M.G., Mottino A.D., Pozzi E.J.: Galactosamine prevents ethinylestradiol-induced cholestasis. *Drug Metab. Dispos.* 2006, **34**, 993-997.
22. Parkinson A.: Biotransformation of xenobiotics. W: C.D. Klaassen (edit.): *Casarett and Doull's Toxicology, the Basic Science of Poisons*. Vol. 1. McGraw-Hill, New York 2001, s. 133-224.
23. Grattagliano I., Portincasa P., Palmieri V.O., Palasciano G.: Contribution of canalicular glutathione efflux to bile formation. From cholestasis associated alterations to pharmacological intervention to modify bile flow. *Curr.*

- Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 2005, **5**, 153-161.
24. Richman D.D., Fischl M.A., Grieco M.H., Gottlieb M.S., Volberding P.A., Laskin O.L., Leedom J.M., Groopman J.E., Mildvan D., Hirsch M.S., Jackson G.G., Durack D.T., Nusinoff-Lehrman S.: AZT collaborative working group: the toxicology of azidothymine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N. Engl. J. Med.* 1978, **317**, 192-197.
 25. Rang H.P., Dale M.M.: *Pharmacology*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1991.
 26. Keppler D., König J.: Hepatic secretion of conjugated drugs and endogenous substances. *Semin. Liver Dis.* 2000, **20**, 265-272.
 27. Hofmann A.F.: Biliary secretion and excretion in health and disease: current concepts. *Ann. Hepatol.* 2007, **6**, 15-27.
 28. Okolicsanyi L., Lirussi F., Strazzabosco M., Jemmolo R.M., Orlando R., Nassuato G., Muraca M., Crepaldi G.: The effect of drugs on bile flow and composition. An overview. *Drugs* 1986, **31**, 430-448.
 29. Kullak-Ublick G.A., Becker M.B.: Regulation of drug and bile salt transporters in liver and intestine. *Drug Metab. Rev.* 2003, **35**, 305-317.
 30. Choi M.K., Kim H., Han Y.H., Song I.S., Shim C.K.: Involvement of Mrp2/MRP2 in the species different excretion route of benzylpenicillin between rat and human. *Xenobiotica* 2009, **39**, 171-181.
 31. Marin J.J., Briz O., Perez M.J., Romero M.R., Monte M.J.: Hepatobiliary transporters in the pharmacology and toxicology of anticancer drugs. *Front. Biosci.* 2009, **14**, 4257-4280.
 32. Moriyama Y., Hiasa M., Matsumoto T., Omote H.: Multidrug and toxic compound extrusion (MATE)-type proteins as anchor transporters for the excretion of metabolic waste products and xenobiotics. *Xenobiotica* 2008, **38**, 1107-1118.
 33. Klier S.A., Willson T.M.: Regulation of xenobiotic and bile acid metabolism by the nuclear pregnane X receptor. *J. Lipid Res.* 2002, **43**, 359-364.
 34. Modica S., Bellafante E., Moschetta A.: Master regulation of bile acid and xenobiotic metabolism via the FXR, PXR and CAR trio. *Front. Biosci.* 2009, **14**, 4719-4745.
 35. Takikawa H.: Hepatobiliary transport of bile acids and organic anions. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2002, **9**, 443-447.
 36. Erlinger S.: Bile flow. W: I. Arias, H. Popper, D. Schachter, D.A. Schafritz (edit.): *The Liver: Biology and Pathobiology*. Raven Press, New York 1982, s. 407-427.
 37. Paumgartner G., Sauerbruch T.: Secretion, composition and flow of bile. *Clin. Gastroenterol.* 1983, **12**, 3-23.
 38. Romański K.: Mechanizmy wytworzenia żółci u ssaków ze szczególnym uwzględnieniem roli kwasów żółciowych. *Życie Wet.* 2008, **83**, 823-827.
 39. Crocenzi F.A., Basiglio C.L., Pérez L.M., Portesio M.S., Pozzi E.J., Roma M.G.: Sillibinin prevents cholestasis-associated retrieval of the bile salt export pump, Bsep, in isolated rat hepatocyte couplets: possible involvement of cAMP. *Biochem. Pharmacol.* 2005, **69**, 1113-1120.
 40. Romański K.: Fizykochemiczne właściwości kwasów żółciowych i ich znaczenie fizjologiczno-kliniczne. *Życie Wet.* 2007, **82**, 752-756.
 41. Heuman D.M.: Bile salt-membrane interactions and the physico-chemical mechanisms of bile salt toxicity. *Ital. J. Gastroenterol.* 1995, **27**, 372-375.
 42. Kitani K.: The protective effect of hydrophilic bile acids on bile acid hepatotoxicity in the rat. *Ital. J. Gastroenterol.* 1995, **27**, 366-371.
 43. Vicens M., Medarde M., Macias R.I., Larena M.G., Vilafaina A., Serrano M.A., Marin J.J.: Novel cationic and neutral glycocholic acid and polyamine conjugates able to inhibit transporters involved in hepatic and intestinal bile acid uptake. *Bioorg. Med. Chem.* 2007, **15**, 2359-2367.
 44. Romański K.: Możliwości i perspektywy terapeutycznych zastosowań hydrofilowych kwasów żółciowych. *Życie Wet.* 2007, **82**, 996-1001.
 45. Pauli-Magnus C., Meier P.J.: Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2006, **44**, 778-787.
 46. Knodell R.G., Steele N.M.: Influence of gastrointestinal peptides on bile acid transport by isolated rat hepatocytes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1987, **186**, 299-305.
 47. Gewirtz D.A., Randolph J.K., Goldman I.D.: Induction of taurocholate release from isolated rat hepatocytes in suspension by alpha-adrenergic agents and vasopressin: implications for control of bile salt secretion. *Hepatology* 1984, **4**, 205-212.
 48. Tanaka A., Katagiri K., Hoshino M., Hayakawa T., Tsukada K., Takeuchi T.: Endothelin-1 stimulates bile acid secretion and vesicular transport in the isolated perfused rat liver. *Am. J. Physiol.* 1994, **266**, G324-G329.
 49. Barth A., Zaumseil J., Klinger W.: Einfluß von Progesteron und Phenylbutazon auf Gallenfluß und Gallensäureausscheidung bei männlichen Wistaraffen. *Acta Biol. Med. Germ.* 1978, **37**, 1615-1622.
 50. Tavoloni N., Reed J.S., Boyer J.L.: Effect of chlorpromazine on hepatic clearance and excretion of bile acids by the isolated perfused rat liver. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1982, **170**, 486-492.
 51. Tavoloni N., Reed J.S., Hruban Z., Boyer J.L.: Effect of chlorpromazine on hepatic perfusion and bile secretory function in the isolated perfused rat liver. *J. Lab. Clin. Med.* 1979, **94**, 726-741.
 52. Cuevas M.J., Mauriz J.L., Almar M., Collado P.S., González-Gallego J.: Effect of epomediol on ethinylestradiol-induced changes in bile acid and cholesterol metabolism in rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2001, **28**, 637-642.
 53. Beckh K., Lange A.B., Adler G., Weidenbach H.: Effects of nitric oxide on leukotriene D4 decreased bile secretion in the perfused rat liver. *Life Sci.* 1997, **61**, 1947-1952.
 54. Kumai T., Hoshino M., Hayakawa T., Higashi K.: Papaverine inhibits bile acid excretion in isolated perfused rat liver. *Hepatology* 1994, **20**, 692-699.

Prof. dr hab. Krzysztof Romański, Katedra Biostruktury i Fizjologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław, e-mail: krzysztof.romanski@up.wroc.pl