

Cholestaza u człowieka i zwierząt: występowanie, przyczyny, mechanizmy

Krzysztof Romański

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

Czynność żółciotwórcza wątroby zachodzi w sposób ciągły, gdyż żółć jest wydzielana stale, pod pewnym, „bezpiecznym” ciśnieniem. Oznacza to, że niewielkie jego spadki, które mogą się zdarzać, nie hamują tego procesu. Utrzymaniu ciągłości procesu wydzielniczego sprzyja szereg okoliczności. Po pierwsze, przepływ krwi przez wątrobę jest ciągły i obfity (1) oraz następuje pod dostatecznie wysokim ciśnieniem. Zapewnia to ciągłą dostawę niezbędnych dla ciągłego wydzielania składników, przede wszystkim kwasów żółciowych. Po drugie, do utrzymania procesu wydzielania żółci przyczynia się walnie wytwarzany znaczny gradient osmotyczny pomiędzy wnętrzem hepatocytu a światłem kanalika żółciowego (2). Następuje to głównie dzięki istnieniu specyficznych transporterów błonowych zasilanych energią z ATP. Po trzecie, ciągle wydzielanie dużych ilości kwasów żółciowych zachodzące dzięki funkcjonowaniu wspomnianych transporterów i dzięki utrzymywanemu krążeniu jelitowo-wątrobowemu aktywuje inne procesy wydzielnicze, przede wszystkim sekrecję wody i elektrolitów (3). Ponadto liczne, aczkolwiek jeszcze dobrze niepoznane, kontrolne mechanizmy nerwowo-hormonalne regulujące zarówno wydzielanie, jak i wydalanie żółci, mogą również oddziaływać choleretycznie. Zatem wydawać się może, iż wytworzone w ustroju mechanizmy wydzielania żółci zapewniają wystarczająco nieprzerwany przebieg tej czynności, co w istocie ma najczęściej miejsce w warunkach fizjologicznych. Natomiast, obok pewnych wyjątkowych sytuacji fizjologicznych, jak okres okołoporodowy czy ciąża, istnieje wiele zaburzeń na granicy fizjologii i patologii, jak też ewidentnie patologicznych, zarówno u człowieka (4), jak i u zwierząt (5, 6, 7), podczas których wydzielanie żółci może ulec zahamowaniu. Opis przyczyn, mechanizmów i występowania tego zjawiska stanowi zasadniczy cel tego opracowania.

Pojęcie cholestazy

Pojęcie cholestazy jest stosunkowo szerokie i pojawia się często w hepatologii w powiązaniu z wieloma chorobami, nie tylko dotyczącymi wątroby. W piśmiennictwie

są podawane rozmaite definicje cholestazy. Podczas gdy jedni autorzy określają ją krótko jako zaburzenie wydzielania żółci (8) albo jako obniżone wydzielanie kwasów żółciowych i innych składników żółci, związane lub niezwiązane ze spadkiem wydzielania żółci (9), inni podkreślają bardziej kumulację składników żółci w hepatocytach i rozszerzenie kanalików żółciowych, a więc akcentują aspekty morfologiczne (10). Tak więc cholestazę można definiować z różnego punktu widzenia. Morfolog może też określać cholestazę jako widoczne nagromadzenie się składników żółci, w tym także pigment w hepatocytach lub drogach żółciowych, fizjolog jako hamowanie wydzielania żółci wątrobowej, uwzględniając wszystkie jej składniki, natomiast radiolog jako wykazaną niedrożność przewodów żółciowych (11). Biorąc jednak pod uwagę uwarunkowania kliniczne, zwłaszcza takie, jak trudności w bezpośrednim badaniu poziomu wydzielania żółci, a więc praktyczne trudności bezpośredniego stwierdzania zaburzeń w wydzielaniu żółci u pacjentów (zarówno w medycynie człowieka, jak i zwierząt), formułuje się kliniczną definicję cholestazy. Z tego punktu widzenia cholestazę postrzega się zwykle jako nadmiar składników żółci we krwi (10). Rozwijając nieco tę definicję można określić cholestazę jako podwyższony poziom we krwi substancji wydzielanych w normalnych (fizjologicznych) warunkach do żółci, takich jak kwasy żółciowe czy bilirubina oraz niektórych enzymów „znacznikowych”, zwłaszcza fosfatazy alkalicznej (9), aczkolwiek nie jest to cecha dotycząca wyłącznie cholestazy.

Biorąc pod uwagę ogromną złożoność procesów wytwarzania żółci, wydaje się oczywiste, że powyższe definicje można uznać za skromne i niepełne. Można bowiem stwierdzić, że pojęcie cholestazy obejmuje bardzo szeroki zakres zagadnień i różne jej postacie, objawy i patogenetyczne mechanizmy jej powstawania. Pomimo tego pojęcie cholestazy bywa jeszcze zawężane do pojęcia „żółtaczką”. Wiadomo, że żółtaczką raczej nie może się pojąć bez cholestazy, przy czym zjawisko odwrotne jest możliwe (10). Zatem można stwierdzić, że patogeneza cholestazy jest związana (bezpośrednio lub pośrednio)

z uwarunkowaniami dotyczącymi procesu wydzielania żółci: im lepiej są one poznane (chodzi tu zwłaszcza o mechanizmy wydzielania żółci), tym lepiej i łatwiej można poznać patogenezę rozmaitych postaci cholestazy.

Wiadomo od dawna, że cholestaza może stanowić zarówno niezależnie występujące schorzenie, jak też może pojawiać się w przebiegu wielu chorób wątroby i to tych najpoważniejszych (9). W tym ostatnim przypadku cholestaza może być tylko jednym z objawów choroby zasadniczej, jednakże i wówczas jej patogeneza może być złożona i trudna do określenia. Zatem można chyba mówić o zespole (syndromie) cholestazy i zasługuje ona na to, aby nie tylko poznać ją najdokładniej, ale także czynić wszelkie możliwe wysiłki w celu poszukiwania metod jej leczenia i zapobiegania. Dlatego obecny artykuł jest próbą całościowego, choć z konieczności dość ogólnego, przedstawienia tego problemu z uwzględnieniem także nowszych informacji naukowo-klinicznych w tym zakresie.

Postacie cholestazy

Pomimo wspomnianych wyżej zastrzeżeń, można rozpatrywać zarówno poszczególne postacie cholestazy, jak też rodzaje żółtaczk, choć to pierwsze ujęcie zagadnienia zdaje się bardziej uniwersalne. Istnieje wiele rodzajów cholestazy, które można z grubsza ująć w trzy grupy o podłożu mechanicznym (12), chemicznym (12) i genetycznym (13).

Cholestaza o podłożu mechanicznym może być wewnątrzwątrobowa lub pozawątrobowa (12) w zależności od lokalizacji niedrożności lub innej niechemicznej i niegenetycznej blokady wydzielania żółci. Mechaniczna wewnątrzwątrobowa cholestaza powstaje wskutek częściowego lub całkowitego hamowania przepływu żółci w obrębie kanalików i przewodników żółciowych, w obrębie których lokalizuje się odpowiednia przyczyna. Może być też spowodowana np. procesem nowotworowym, jednakże przyczyna może nie być dokładnie znana, przy czym można podejrzewać przyczynę mechaniczną. Pozawątrobową cholestazą mechaniczną ma miejsce wówczas, gdy nastąpi niedrożność przewodów żółciowych, zwłaszcza przewodu żółciowego wspólnego. Niekiedy jest ona definiowana jako cholestaza powodowana zahamowaniem przepływu żółci na odcinku od brodawki dwunastniczej do rozwidlenia przewodu żółciowego wspólnego na wysokości wnęki wątrobowej (12). Przyczyny takiego stanu mogą być zarówno pochodzenia wewnątrzprzewodowego, np. kamica żółciowa, jak zewnątrzprzewodowego, np. ucisk na przewód żółciowy z zewnątrz, pochodzenia nowotworowego.

Cholestaza o podłożu chemicznym obejmuje zaburzenia w wydzielaniu żółci wywołane wieloma różnymi przyczynami. Patogeneza tego rodzaju cholestazy może być dość często niejasna, jednakże jej widoczne symptomy pozwalają domyślać się sposobu jej rozwoju, a czasem także i przyczyn. Wykonano wiele badań, aby ustalić możliwe przyczyny chemicznej cholestazy. Pierwszą grupę przyczyn stanowi tu oddziaływanie substancji regulujących. Oddziaływanie to może być wielokierunkowe. Dobrze poznano cholestatyczny wpływ estradiolu i jego pochodnych, a zwłaszcza etinyloestradiolu (14, 15, 16) i niektórych jego bliskich pochodnych (17, 18). Silnym inhibitorem wydzielania żółci jest somatostatyna (19) i dlatego może wywoływać cholestazę (20). Spośród innych klasycznych hormonów hamowanie wydzielania żółci, w tym także kwasów żółciowych wykazuje angiotensyna II (21) oraz wazopresyna i adrenalina (22). W normalnych warunkach hormon wzrostu wykazuje raczej działanie choleretyczne, ale w przypadku rozwinięcia się nadmiernej oporności na ten hormon, np. przy redukcji czy desensytyzacji receptora tego hormonu, może również się cholestaza (23). Duże dawki leukotrienu C_4 również działają cholestatycznie (24). Podobnie mogą działać i inne mediatory procesu zapalnego (25). Niektóre kwasy żółciowe, przede wszystkim kwas lithocholowy (26, 27, 28), hamują wydzielanie żółci, powodując stan cholestazy. Wykazano także, iż inne naturalne kwasy żółciowe, jak kwas chenodezoksycholowy (27), ale także kwasy taurocholowy (29, 30) i taurodehydrocholowy (29) oraz niektóre siarkowe pochodne tych kwasów (31) wywołują podobny efekt. Kwasy żółciowe mogą także uczestniczyć w kształtowaniu odpowiedzi adaptacyjnej organizmu na cholestazę (25). Szczególnie korzystny wpływ ma kwas ursodezoksycholowy (25, 32). Wywiera on głównie działanie hepatoprotekcyjne (33). Jego inne oddziaływania opisano uprzednio (34). Inną grupą substancji mogących wywołać cholestazę są niektóre leki (35). Należy do niej chlorpromazyna i jej metabolity, które m.in. hamują Mg^{2+} -ATPazę oraz Na^+ , K^+ -ATPazę i tworzą z kwasami żółciowymi nierozpuszczalne kompleksy, hamując wydzielanie żółci (36). Ajmalina (37) wywołuje ostre zapalenie wątroby, skutkujące wystąpieniem długotrwałej cholestazy. Natomiast cyklosporyna A (38) to kolejny przykład leku hamującego wydzielanie żółci i kwasów żółciowych, co stanowi dostateczną przyczynę wystąpienia cholestazy. Zaburzenia poziomu elektrolitów, a zwłaszcza obniżenie stężenia wapnia (39), mogą przyczyniać się również do występowania cholestazy. Potwierdzono to podawaniem antagonistów wapniowych (40).

W ostatnich latach zdefiniowano cholestazę o podłożu genetycznym, istnienie której podejrzewano już dawno. Jej główną przyczynę stanowi wadliwa synteza kwasów żółciowych (41). Należy tu dodać, że także wychwyt kwasów żółciowych z krwi przez wątrobę może być w cholestazie wadliwy (42, 43, 44, 45), co może utrudniać diagnozowanie klasycznej cholestazy o podłożu genetycznym.

Mechanizmy cholestazy

Komórkowe mechanizmy wywołujące cholestazę badano w różnych warunkach doświadczalnych, przy czym wykazano istotną rolę transporterów żółciowych zarówno w hepatocytach (46, 47, 48, 49), jak też w obrębie cholangiocytoz (50). Badano m.in. rolę kluczowych enzymów (42), w tym rolę kinaz białkowych, stosując specyficzne jej inhibitory, takie jak staurosporyna (51). Ponadto badano rolę mikrotubul i mikrofilamentów znajdujących się w obrębie kanalików żółciowych (52), stosując kolchicynę i cytochalazynę (51, 52, 53, 54). Badania te wykonywano dlatego, że w cholestazie notuje się występowanie zmian strukturalnych w hepatocytach (55, 56, 57). Badano także inne aspekty, np. czynność transporterów.

Występowanie cholestazy

Opisana powyżej eksperymentalna cholestaza zachodząca pod wpływem estrogenów znajduje odbicie w praktyce, gdyż u kobiet występuje dość często w czasie ciąży (58, 59). Jest to zarazem przykład „fizjologicznej cholestazy”. Innym przykładem fizjologicznej cholestazy jest cholestaza występująca u dzieci w okresie okołoporodowym (60). Jest wywołana obecnością nietypowych kwasów żółciowych, które nie występują u dorosłych. Przyczyną tego jest niedojrzała i nieprawidłowa synteza kwasów żółciowych (60, 61). Badania w tym zakresie prowadzono także na zwierzętach. Oprócz obecności nietypowych drugorzędowych kwasów żółciowych, w końcowym okresie ciąży i w pierwszych dniach po porodzie, obserwuje się większą niż we wcześniejszym okresie część puli kwasów żółciowych zgromadzoną w wątrobie. Jasne jest więc, że ich oddziaływanie jest wówczas silniejsze. Występowanie fizjologicznej cholestazy jest porównywane do fizjologicznej hiperbilirubinemii (9) z uwagi na podwyższony poziom kwasów żółciowych w surowicy krwi. Stwierdzono także, iż w przypadku przedłużającego się u człowieka karmienia pozajelitowego może pojawiać się cholestaza (62). Potwierdzono to na modelu zwierzęcym (63). Stan taki wydaje się jednakże bardziej fizjologiczny niż patologiczny.

Occurrence, causes, and mechanisms of cholestasis in man and animals

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

Cholestasis represents the complex of abnormal functions related to inhibited bile flow. Intra- and extrahepatic cholestasis may occur in man and animals due to the intra- and extrahepatic causes. Principally three main types of cholestasis can be distinguished. Mechanical cholestasis is generated by mechanical reasons. Chemical cholestasis is evoked by changes in hormonal bile acids and drug actions. Genetic cholestasis is an inborn one and is induced by abnormalities in bile acid synthesis. These types occur mostly in pathologic conditions. However, physiological cholestasis has also been denoted. It can arrive in fetus, shortly before delivery and in newborns. In adults it can be observed in pregnant women and in response to the long-term total parenteral nutrition. Clinically in cholestatic subjects an elevated serum bile acid and plasma bilirubin levels can be detected. Other early symptoms as jaundice, pruritus, and steatorrhea are also observed. Finally, the prolonged cholestasis can result in alterations in kidney and cardiovascular functions. Cholestasis accompanies several liver diseases like the primary biliary cirrhosis, primary sclerotic cholangitis, biliary atresia, idiopathic adulthood ductopenia, benign recurrent intrahepatic cholestasis, progressive familial intrahepatic cholestasis, septicemia and other diseases in man and animals. Therefore, cholestasis is an important syndrome indicating the impairment in bile secretion and suggesting the occurrence of serious liver disease. Recognition of the mechanisms of cholestasis facilitates understanding of pathogenesis of severe liver disease and helps in their clinical management.

Keywords: cholestasis, jaundice, bile acids, bile pigments, secretion.

Spośród ewidentnie patologicznych sytuacji, w których może pojawiać się cholestaza, i które obserwowano zwłaszcza u człowieka, można wyszczególnić szereg przykładów obejmujących schorzenia wątroby i dróg żółciowych, nierzadko o ciężkim przebiegu i trudnych do leczenia. Nazywa się je zespołami cholestatycznymi (64). Należą do nich: pierwotna marskość żółciowa wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, idiopatyczna duktopenia (u dorosłych), łagodna nawracająca cholestaza wewnątrzwątrobowa i rodzinna postępująca cholestaza wewnątrzwątrobowa. Ponadto cholestaza występuje dość często w posocznicy (51, 64), równie często w marskość wątroby (65, 66, 67), ponadto w zarośnięciu dróg żółciowych (66), kamicy żółciowej (67) oraz w cukrzycy (68).

Podstawowe objawy cholestazy

Jednym z kluczowych, bo stosunkowo łatwo zauważalnych objawów cholestazy jest żółtaczką świadcząca o wzroście poziomu barwników żółciowych we krwi, a następnie ich przechodzenie do tkanek (67, 69, 70). Jednakże pojawiają się też inne objawy, jak świąd skóry czy pewne zaburzenia we wchłanianiu lipidów z przewodu pokarmowego świadczące z jednej strony o wzroście poziomu kwasów żółciowych i bilirubiny we krwi, a z drugiej – o zmniejszonym lub zahamowanym dopływie żółci, zwłaszcza kwasów żółciowych, do dwunastnicy. Dalsze możliwe reperkusje to zaburzenia pracy nerek i układu krążenia (69), co wykazano także u zwierząt (71). Po ustąpieniu cholestazy pojawia się choleraza wyrównawcza (72).

Cholestaza występuje także w chorobach wątroby u zwierząt i kluczowym jej objawem jest wzrost poziomu kwasów żółciowych w surowicy (73). Wykazano to zwłaszcza u psów (74, 75, 76, 77), kotów (77, 78), koni (79), bydła (80) i owiec (81, 82). Niedawno zaproponowano u psów oznaczanie poziomu kwasów żółciowych w moczu jako test diagnozujący choroby wątroby (83).

Podsumowanie

Istnieje wiele przyczyn, dla których choroby wątroby występują i są diagnozowane częściej u człowieka niż u zwierząt towarzyszących czy hodowlanych. Sposób i długość życia czy specjalne predyspozycje to główne grupy przyczyn. Jednakże u zwierząt występuje również wiele chorób wątroby przebiegających z cholestazą i muszą one być także diagnozowane i leczone, mimo iż diagnoza może być często niełatwa. Liczne badania eksperymentalne z użyciem modeli zwierzęcych wskazują wyraźnie, że mechanizmy wydzielania żółci i patogeneza schorzeń wątroby są podobne u człowieka i zwierząt. Można się więc spodziewać, że u zwierząt mogą pojawiać się podobne schorzenia wątroby jak u człowieka, co skłania do szerszego zainteresowania się nawet schorzeniami wątroby występującymi rzadko, a przebiegającymi z cholestazą, a więc być może nietrudnymi do rozpoznania.

Piśmiennictwo

- Davenport H.W.: *Physiology of the Digestive Tract. An Introductory Text*. Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago 1982.
- Erlinger S.: Physiology of bile secretion and enterohepatic circulation. W: L. R. Johnson (edit.): *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Raven Press, New York 1987, s. 1557-1580.
- Hofmann A. F.: Biliary secretion and excretion. The hepatobiliary component of the enterohepatic circulation of bile acids. W: L. R. Johnson (edit.): *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Raven Press, New York 1994, s. 1555-1576.
- Konciarz Z., Mazur W.: Choroby wątroby. W: S. J. Konturek (edit.): *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna*. PZWL Warszawa 2006, s. 628-767.
- Johnson S.E.: Liver and biliary tract. W: N. W. Anderson (edit.): *Veterinary Gastroenterology*. Lea & Febiger, Philadelphia 1992, s. 504-569.
- Leveille-Webster C.: Bile acids – what's new. *Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim.)* 1997, **12**, 2-9.
- Zawie D.A., Garvey M.S.: Feline hepatic disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1984, **14**, 1201-1230.
- Erlinger S.: What is cholestasis in 1985? *J. Hepatol.* 1985, **1**, 687-693.
- Van Dyke R.W., Keeffe E.B., Collan J.L., Schar Schmidt B.F.: Cholestasis, bile flow, and hyperbilirubinemia: current clinical and pathophysiological perspectives. W: G. L. Gitnick (edit.): *Current Hepatology*. Vol. 2. John Wiley and Sons, Inc., New York 1982, s. 327-363.
- Popper H., Schaffner F.: Cholestasis. W: J. E. Berk (edit.): *Bockus Gastroenterology*. W. B. Saunders Company, Philadelphia 1985, s. 2697-2731.
- Popper H., Schaffner F., Denk H.: Molecular pathology of cholestasis. W: W. Taylor (edit.): *The Hepatobiliary System. Fundamental and Pathological Mechanisms*. Plenum Press, New York 1976, s. 605-629.
- Popper H.: Mechanism of cholestasis. W: L. Bianchi, W. Gerok, K. Sickinger (edit.): *Liver and Bile*. MTP Press, Limited, Lancaster 1977, s. 189-201.
- Kullak-Ublick G.A., Meier P.J.: Mechanisms of cholestasis. *Clin. Liver Dis.* 2000, **4**, 357-385.
- Berr F., Simon F.R., Reichen J.: Ethynylestradiol impairs bile salt uptake and Na-K pump function of rat hepatocytes. *Am. J. Physiol.* 1984, **247**, G437-G443.
- Iqbal S., Mills C.O., Elias E.: Biliary permeability during ethinyl estradiol-induced cholestasis studied by segmented retrograde intrabiliary injections in rats. *J. Hepatol.* 1985, **1**, 211-219.
- Rodríguez J.V., Torres A.M., Lunazzi G., Tiribelli C.: Effect of ethinylestradiol and epomediol on bile flow and biliary lipid composition in rats. *Biochem. Pharmacol.* 1992, **43**, 1289-1293.
- Adinolfi L.E., Utili R., Gaeta G.B., Abernathy C.O., Zimmerman H.J.: Cholestasis induced by estradiol-17 β -D-glucuronide: mechanisms and prevention by sodium taurocholate. *Hepatology* 1984, **4**, 30-37.
- Vore M., Hadd H., Slikker Jr W.: Ethinylestradiol-17 β -D-ring glucuronide conjugates are potent cholestatic agents in the rat. *Life Sci.* 1983, **32**, 2989-2993.
- Tietz P.S., Alpini G., Pham L.D., LaRusso N.F.: Somatostatin inhibits secretin-induced ductal hyperchloresis and exocytosis by cholangiocytes. *Am. J. Physiol.* 1995, **269**, G110-G118.
- Ricci G.L., Cornelis M., Fevery J., De Groote J.: Maximal hepatic bilirubin transport in the rat during somatostatin-induced cholestasis and taurocholate-choleresis. *J. Lab. Clin. Med.* 1983, **101**, 835-846.
- Bianciotti L.G., Vatta M.S., Dominguez A.E., Vescina C., Castro J.L., Magariños J., Fernandez B.E.: Quantitative modifications induced by angiotensin II on rat bile secretion. *Regul. Pept.* 1994, **54**, 429-437.
- Ballatori N., Truong A.T.: Cholestasis, altered junctional permeability, and inverse changes in sinusoidal and biliary glutathione release by vasopressin and epinephrine. *Mol. Pharmacol.* 1990, **38**, 64-71.
- Held M.A., Cosme-Blanco W., Difedele L.M., Bonkowski E.L., Menon R.K., Denson L.A.: Alterations in growth hormone receptor abundance regulate growth hormone signaling in murine obstructive cholestasis. *Am. J. Physiol.* 2005, **288**, G986-G993.
- Rodríguez-Ortigosa C.M., Vesperinas I., Qian C., Quiroga J., Medina J.E., Prieto J.: Taurocholate-stimulated leukotriene C₃ biosynthesis and leukotriene C₃-stimulated choleresis in isolated rat liver. *Gastroenterology* 1995, **108**, 1793-1801.
- Poupon R.: Molecular mechanisms of bile formation and cholestatic diseases. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2003, **187**, 1261-1274.
- Belli D.C., Roy C.C., Fournier L.A., Tuchweber B., Giguère R., Yousef L.M.: The effect of taurine on the cholestatic potential of sulfated lithocholate and its conjugates. *Liver* 1991, **11**, 162-169.
- Drew R., Priestly B.G.: Choleretic and cholestatic effects of infused bile salts in the rat. *Experientia* 1979, **35**, 809-811.
- Kuipers F., Havinga R., Vonk R.J.: Cholestasis induced by sulphated glycolithocholic acid in the rat: protection by endogenous bile acids. *Clin. Sci.* 1985, **68**, 127-134.
- Hall T.J., Baker A.L., Cooper M.J., Moossa A.R.: Choleresis and cholestasis produced by infusion of taurocholic acid or taurodehydrocholic acid combined with BSP in the Rhesus monkey. *Dig. Dis. Sci.* 1979, **24**, 350-357.
- Herz R., Paumgartner G., Preisig R.: Inhibition of bile formation by high doses of taurocholate in the perfused rat liver. *Scand. J. Gastroenterol.* 1975, **11**, 741-746.
- Mathis U., Karlaganis G., Preisig R.: Monohydroxy bile salt sulfates: tauro-3 β -hydroxy-5-choleenoate-3-sulfate induces intrahepatic cholestasis in rats. *Gastroenterology* 1983, **85**, 674-681.
- Podda M., Crosignani A., Battezzati P.M., Invernizzi P., Colombo C., Setchell K.D.R., Zuin M.: Ursodeoxycholic acid for the therapy of cholestatic liver disease: European experience. W: A. F. Hofmann, G. Paumgartner, A. Stiehl (edit.): *Bile Acids in Gastroenterology. Basic and Clinical Advances*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1995, s. 364-371.
- Güldütuna S., Zimmer G., Leuschner U.: Putative mechanisms of hepatoprotective effects of ursodeoxycholate in chronic cholestatic liver diseases. W: H. Fromm, U. Leuschner (edit.): *Bile Acids – Cholestasis – Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1996, s. 289-294.
- Romański K.: Możliwości i perspektywy terapeutycznych zastosowań hydrofilowych kwasów żółciowych. *Życie Wet.* 2007, **82**, 996-1001.
- Hofmann A.F.: Biliary secretion and excretion in health and disease: current concepts. *Ann. Hepatol.* 2007, **6**, 15-27.
- Schar Schmidt B.F.: Bile formation and gallbladder and bile duct function. W: M. H. Sleisenger, J. S. Fordtran (edit.): *Gastrointestinal Disease*. W. B. Saunders Company, Philadelphia 1983, s. 1346-1355.
- Larrey D., Pessayre D., Duhamel G., Casier A., Degott C., Feldmann G., Erlinger S., Benhamou J.-P.: Prolonged cholestasis after ajmaline-induced acute hepatitis. *J. Hepatol.* 1986, **2**, 81-87.
- Stone B.G., Udani M., Sanghvi A., Warty V., Plocki K., Bedetti C.D., Van Thiel D.H.: Cyclosporin A-induced cholestasis. The mechanism in a rat model. *Gastroenterology* 1987, **93**, 344-351.
- Reichen J., Berr F., Le M., Warren G.H.: Characterization of calcium deprivation-induced cholestasis in the perfused rat liver. *Am. J. Physiol.* 1985, **249**, G48-G57.
- Nathanson M.H., Gautam A., Bruck R., Isaacs C.M., Boyer J.L.: Effects of Ca²⁺ agonists on cytosolic Ca²⁺ in isolated perfused rat liver. *Hepatology* 1992, **15**, 107-116.
- Jansen P.L., Muller M.: Genetic cholestasis: lessons from the molecular physiology of bile formation. *Can. J. Gastroenterol.* 2000, **14**, 233-238.
- Arrese M., Trauner M.: Molecular aspects of bile formation and cholestasis. *Trends Mol. Med.* 2003, **9**, 558-564.
- Boyer J.L.: Mechanisms of bile formation and cholestasis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1983, **18**, suppl. 87, 51-56.
- Engelking L.R., Barnes S., Dasher C.A., Nafel D.C., Hirschowitz B.L.: Radiolabelled bile acid clearance in control subjects and patients with liver disease. *Clin. Sci.* 1979, **57**, 499-508.
- Erlinger S.: Review article: new insights into the mechanism of hepatic transport and bile secretion. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996, **11**, 575-579.
- Kullak-Ublick G.A., Beuers U., Paumgartner G.: Hepatobiliary transport. *J. Hepatol.* 2000, **32**, suppl. 1, 3-18.
- Meier P.J., Steiger B.: Bile salt transporters. *Annu. Rev. Physiol.* 2002, **64**, 635-661.
- Trauner M., Fickert P., Stauber R.E.: Hepatocellular bile salt transport: lessons from cholestasis. *Can. J. Gastroenterol.* 2000, **14**, suppl. D, 99D-104D.
- Keppler D., Mayer R., Büchler M., Leier I., Jedlitschky G.: Disturbances of hepatocellular bile salt transport as possible mechanisms of cholestasis. W: H. Fromm, U. Leuschner (edit.): *Bile Acids – Cholestasis – Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1996, s. 47-52.
- Strazzabosco M.: Transport systems in cholangiocytes: their role in bile formation and cholestasis. *Yale J. Biol. Med.* 1997, **70**, 427-434.
- Jansen P.L.M.: Bile flow: A question of transport. *Hepatology Rapid Literature Review* Falk Foundation e.V. 1996, No. 3, s. XI-XVIII.
- Phillips M.J., Oda M., Mak E., Fisher M.M., Jeejeebhoy K.: Microfilament dysfunction as a possible cause of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1975, **69**, 48-58.
- Hatoff D.E., Katz R.F., Ringard A.A.: Induction of hepatic alkaline phosphatase by colchicine: role of cholestasis and bile acids. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1983, **173**, 227-230.
- Kacich R.L., Renston R.H., Jones A.L.: Effects of cytochalasin D and colchicine on the uptake, translocation, and biliary secretion of horseradish peroxidase and [¹⁴C]

- sodium taurocholate in the rat. *Gastroenterology* 1983, **85**, 385-394.
55. Desmet V.J., De Vos R.: Morphology of tight junctions in cholestasis. W: H. Popper, L. Bianchi, F. Gudan, W. Reutter (edit.): *Communications of Liver Cells*. MTP Press Limited, Lancaster 1980, s. 185-191.
 56. Jones A.L., Schmucker D.L., Mooney J.S., Adler R.D., Ockner R.K.: Morphometric analysis of rat hepatocytes after total biliary obstruction. *Gastroenterology* 1976, **71**, 1050-1060.
 57. Vital A., Bioulac-Sage P., Iron A., Balabaud C.: Morphologic structure of bile canaliculi after bile duct ligation in the rat. *Arch. Patol. Lab. Med.* 1982, **106**, 464-467.
 58. Glantz A., Reilly S.-J., Benthin L., Lammert F., Mattsson L.-Å., Sjövall J., Marschall H.-U.: Disulphated progesterone metabolites in urine relate to pruritus in intrahepatic cholestasis of pregnancy treated with ursodeoxycholic acid. W: D. Keppler, U. Beuers, U. Leuschner, A. Stiehl, M. Trauner, G. Paumgartner (edit.): *Bile Acids: Biological Actions and Clinical Relevance*. Springer, Dordrecht 2007, s. 147-155.
 59. Heikkinen J.: Effect of a standard test meal on serum bile acid levels in healthy nonpregnant and pregnant women and in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann. Clin. Res.* 1983, **15**, 183-188.
 60. Lester R.: Physiologic cholestasis. *Gastroenterology* 1980, **78**, 864-865.
 61. Bove K.E.: Liver disease caused by disorders of bile acid synthesis. *Clin. Liver Dis.* 2000, **4**, 831-848.
 62. Messing B., De Oliveira F.J., Galian A., Bernier J.J.: Cholestasis during total parenteral nutrition: demonstration of facilitating factors and association with gallbladder lithiasis. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1982, **6**, 740-747.
 63. Lirussi F., Vaja S., Murphy G.M., Dowling R.H.: Cholestasis of total parenteral nutrition: bile acid and bile lipid metabolism in parenterally nourished rats. *Gastroenterology* 1989, **96**, 493-502.
 64. Gonciarz Z., Mazur W.: Wątroba. W: S. J. Konturek (edit.): *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna*. PZWL Warszawa 2001, s. 540-678.
 65. Kesäniemi Y.A., Salaspuro M.P., Vuoristo M., Miettinen T.A.: Biliary lipid secretion in chronic cholestatic liver disease. *Gut* 1982, **23**, 931-938.
 66. Pratt D.S.: Cholestasis and cholestatic syndromes. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2005, **21**, 270-274.
 67. Tomer G., Schneider B.L.: Disorders of bile formation and biliary transport. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2003, **32**, 839-855.
 68. Icarte M.A., Pizarro M., Accatino L.: Adaptive regulation of hepatic bile salt transport: effects of alloxan diabetes in the rat. *Hepatology* 1991, **14**, 671-678.
 69. Better O.S., Bomzon A.: Effects of jaundice on the renal and cardiovascular systems. W: M. Epstein (edit.): *The Kidney in Liver Disease*. Williams & Wilkins, Baltimore 1988, s. 508-534.
 70. Padillo F.J., Andicoberry B., Naranjo A., Mino G., Pera C., Sitges-Serra A.: Anorexia and the effect of internal biliary drainage on food intake in patients with obstructive jaundice. *J. Am. Coll. Surg.* 2001, **192**, 584-590.
 71. Zambraski E.J., Chremos A.N., Dunn M.J.: Comparison of the effects of sulindac with other cyclooxygenase inhibitors on prostaglandin excretion and renal function in normal and chronic bile duct-ligated dogs and swine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1984, **228**, 560-566.
 72. Accatino L., Contreras A., Fernandez S., Quintana C.: The effect of complete biliary obstruction on bile flow and bile acid excretion: postcholestatic cholelithiasis in the rat. *Gastroenterology* 1980, **78**, 864-865.
 73. Anwer M.S., Meyer D.J.: Bile acids in the diagnosis, pathology, and therapy of hepatobiliary diseases. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1995, **25**, 503-517.
 74. Center S.A., Baldwin B.H., Erb H.N., Tennant B.C.: Bile acid concentrations in the diagnosis of hepatobiliary disease in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1985, **187**, 935-940.
 75. Center S.A., ManWarren T., Slater M.R., Wilentz E.: Evaluation of twelve-hour preprandial and two-hour postprandial serum bile acid concentrations for diagnosis of hepatobiliary disease in dogs. *J. A.V.M.A.* 1991, **199**, 217-226.
 76. Hauge J.G., Abdelkader S.V.: Serum bile acids as an indicator of liver disease in dogs. *Acta Vet. Scand.* 1984, **25**, 495-503.
 77. Sutherland R.J.: Biochemical evaluation of the hepatobiliary system in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1989, **19**, 899-927.
 78. Nicholson B.T., Center S.A., Randolph J.F., Rowland P.J., Thompson H.B., Yeager A.E., Erb H.N., Corbett J., Watrous D.: Effects of oral ursodeoxycholic acid in healthy cats on clinicopathological parameters, serum bile acids and light microscopic and ultrastructural features. *Res. Vet. Sci.* 1996, **61**, 258-262.
 79. 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.
 80. West H.J.: Evaluation of total serum bile acid concentrations for the diagnosis of hepatobiliary disease in cattle. *Res. Vet. Sci.* 1991, **51**, 1330-140.
 81. Ferre I., Lopez P., Gonzalo-Orden M., Julian M.D., Rojo-Vazquez F.A., Gonzalez-Gallego J.: The effects of subclinical fasciolosis on hepatic secretory function in sheep. *Parasitol. Res.* 1995, **81**, 127-131.
 82. Sutherland R.J., Deol H.S., Hood P.J.: Changes in plasma bile acids, plasma amino acids, and hepatic enzyme pools as indices of functional impairment in liver-damaged sheep. *Vet. Clin. Pathol.* 1992, **21**, 51-56.
 83. Balkman C.E., Center S.A., Randolph J.F., Trainor D., Warner K.L., Crawford M.A., Adachi K., Erb H.N.: Evaluation of urine sulfated and nonsulfated bile acids as a diagnostic test for liver disease in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2003, **222**, 1368-1375.

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