

УДК 616-056.52-08:616.36/.366-002.2

О.С.Хухліна,

І.Б.Горбатюк,

Ю.П. Зіміч,

Р.М. Купчанко,

О.М. Храновська,

М.Т. Угляр

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ ВЗАЄМООБТЯЖЕННЯ ХРОНІЧНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ, ХОЛЕСТЕРОЗУ ЖОВЧНОГО МІХУРА З ОЖИРІННЯМ ТА ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

**Ключові слова:** хронічний холецистит, холестероз, жовчний міхур, ішемічна хвороба серця, ожиріння.

**Резюме.** У статті наведено патогенетичні механізми взаємозв'язку між розвитком хронічного холециститу, холестерозу жовчного міхура в осіб з ожирінням та ішемічною хворобою серця на підставі істотного ліпідного дисбалансу. Показано, що істотну роль у патогенезі ішемічної хвороби серця відіграє ендотеліальна дисфункція, яка виникає внаслідок порушення структурно-функціональних властивостей ендотелію і призводить до розладів місцевої регуляції тонуусу судин. Висвітлена роль нітрозитивного та оксидативного стресу як пускових механізмів у розвитку та прогресуванні хронічного холециститу та холестерозу жовчного міхура у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння.

Аналіз джерел літератури з питання, що вивчається, вказує на наявність низки патогенетичних механізмів взаємозв'язку між розвитком хронічного холециститу (ХХ), холестерозу жовчного міхура (ХЗ ЖМ) в осіб з ожирінням та ішемічною хворобою серця (ІХС) на підставі істотного ліпідного дисбалансу [9, 11]. Істотну роль у патогенезі ІХС відіграє ендотеліальна дисфункція (ЕД), яка виникає внаслідок порушення структурно-функціональних властивостей ендотелію, і призводить до розладів місцевої регуляції тонуусу судин унаслідок порушення ліберації ендотелій-релаксуючого фактору - монооксиду нітрогену (NO) [16]. Крім функції універсального вазодилататора NO володіє антиагрегантними, антиадгезивними, антипроліферативними властивостями, бере участь в окиснювально-відновних процесах [8]. NO синтезується під впливом фермента NO-синтази (NOS) при метаболізмі L-аргініну до L-цитруліну і впливає не лише на гладенькі м'язи судин, але і на тонус СО. Доведено, що NO є головним гальмівним нейротрансміттером еферентної вегетативної нервової системи. При дослідженні шлунково-кишкового тракту були виявлені нейрони, названі "ніт-рергічні" (M.J. Rand, 1992, N. Toda 1992), які отримують електричні сигнали з центральної нервової системи через парасимпатичні прегангліонарні волокна і нервові вузли, в яких NO діє як гальмівний нейротрансміттер [20]. NO забез-

печує регуляцію тонуусу сфінктера Одді (СО), зокрема його релаксацію за гуанілатциклазним механізмом [2], кінетику ЖМ, його скоротливу здатність. Доведено, що підвищений вміст нітратів та нітритів у їжі призводить до розслаблення СО та формування гіпотонічної дисфункції СО, а також гіпокінетичної дисфункції ЖМ [3]. Нещодавно була доведена роль нітрозитивного стресу в патогенезі загострень ХХ, підтвердженням якого є зростання концентрації нітрозотіолів, пероксинітриту та інших метаболітів NO в крові [18]. Підсилене утворення пероксинітриту внаслідок генерації NO активованою індукбельною NO-синтазою (iNOS) лейкоцитами є важливим аспектом ушкоджувальної дії та посилення інтенсивності запального процесу при ХХ [4]. Цей фактор, ймовірно, може сприяти розвитку дистоній та дискінезій гепато-біліарної системи (ГБС) та їх прогресуванню у хворих на ХХ. Водночас для хворих на ІХС та ожиріння характерна ЕД із розвитком дефіциту NO в крові, що є передумовою спазму коронарних артерій.

На тлі метаболічного синдрому, який виникає при вродженій чи набутій інсулінорезистентності (ІР), лептинорезистентності (ЛР), що передбачає розлади вуглеводного та ліпідного обміну у вигляді гіпер- та дисліпідемії [10]: зростання холестеролу (ХС) проатерогенних фракцій ліпопротеїнів (низької, проміжної та дуже низької густини, дрібних щільних ліпопротеїнів), дефіцит проти-

терогенних фракцій ліпопротеїнів - ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) [9], підвищення індексу атерогенності (ІА) внаслідок підвищення мобілізації вільних жирних кислот (ЖК) з вісцеральних жирових депо, як результату підвищеної секреції в кров гормонів жирової тканини, адипоцитокінів прозапального характеру (фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , трансформуючого фактора росту- $\beta$ , фактора росту фібробластів (ФРФ), інсуліноподібного фактора росту, інтерлейкіну-18). Формуються передумови розвитку патології ГБС [1,10]: 1) підвищення насичення жовчі ліпідами, зниження холато-холестеролового коефіцієнта (ХХК), схильність до конкрементоутворення; 2) підвищене надходження ліпідів у стінку ЖМ із формуванням холестерозу ЖМ; 3) зниження скоротливої здатності ЖМ (формування гіпокінетичної дискінезії ЖМ); 4) розвиток асептичного запалення ЖМ, а за умов контамінації патогенної мікрофлори - розвиток ХХ [5]. Респіраторний вибух активних форм кисню та нітрогену системою нейтрофільних лейкоцитів, моноцитів-макрофагів, з інтенсифікацією оксидативного та нітрозитивного стресу за умов дефіциту природних протиоксидантів набуває неконтрольованої інтенсивності і призводить до вільнорадикального ушкодження мембран епітелію ЖМ, ендотелію, у т.ч. коронарних судин, їх атеросклеротичного ушкодження з накопиченням субендотеліально проатерогенних ліпопротеїнів та прогресування ІХС [4, 13]. Згідно із сучасним уявленням, у розвитку і прогресуванні ХХ значну роль відіграє вільнорадикальне окиснення ліпідів (ВРОЛ), що є одним із найважливіших механізмів регуляції стану мембран і клітин. Встановлена роль активації ВРОЛ у реалізації патогенезу ІХС, зокрема в механізмах пошкодження ендотелію вільними радикалами кисню, у порушенні функціонального стану ендотелію, розвитку атеросклерозу. Ініціаторами надмірної активації ВРОЛ можуть бути такі фактори, як гіпоксія, запалення, інфекція, аутоімунне пошкодження мембран, недосконалість антиоксидантного захисту та інше [12]. Як відомо, процес інтенсифікації ВРОЛ та стан антиоксидантної системи захисту тісно взаємопов'язані між собою. У разі підсилення ВРОЛ відразу активується система антиоксидантного захисту (АОЗ), що допомагає впоратися організму з агресією вільних радикалів та процесом пероксидації за умови достатніх компенсаторних можливостей даної системи [12]. У хворих на ХХ, як було показано раніше, створюються умови для активації процесів ВРОЛ. Гіперпродукція активних форм кисню (АФК) є джерелом окиснювального ушкодження клітин крові, і, перш за все, тромбоцитів,

яка проявляється порушенням організації мембранних структур, що визначають фазові переходи гелі-рідкий кристал, та їх функціональної активності [15].

Комплексний вплив стандартної терапії ІХС: нітрати,  $\beta$ -адреноблокатори, гіполіпідемічні засоби (статири, фібрати) призводить до поглиблення розладів гомеостазу жовчі, підвищуючи її плейохромію та літогенність (схильність до утворення холестеролових конкрементів), холестерозу ЖМ, зниження скоротливої здатності ЖМ, що посилюють ризик розвитку ХХ та його прогресування до ЖКХ [19]. Окиснювальна модифікація білків (ОМБ) внаслідок метаболічної інтоксикації призводить до пригнічення фібринолізу за рахунок його ферментативної ланки, що поглиблює мікроциркуляторні зміни в міокарді, слизовій оболонці ЖМ, активує систему сполучної тканини та сприяє прогресуванню як ІХС, так і ХХ і замикає порочне коло патогенезу зазначеної коморбідності [17].

Холестероз ЖМ по суті є передстадією ЖКХ. М'язовий шар ЖМ та Фатерів сосочок є органами-мішенями ліпідного дистрес-синдрому (ЛДСС) [7]. Ліпідна інфільтрація м'язів проявляється ХЗ з вираженими функціональними змінами ЖМ та СО, що порушують викид жовчі в кишечник. Взаємовідношення між секрецією солей жовчних кислот (ЖК) і секрецією ХС та фосфоліпідів (ФЛ) при метаболічному синдромі достатньо складне. За умов низького рівня секреції солей ЖК (менше 10 мкмоль/год/кг), секретується більше молекул ХС із розрахунку на молекулу солей ЖК, ніж за умов високого рівня секреції солей ЖК. У випадку високого рівня секреції солей ЖК (протягом і після вживання їжі) насиченість жовчі є меншою, ніж у міжпрандіальний період. Цей денний ритм зберігається, але встановлюється до вищих рівнів ХС при гіперлітогенних станах [22]. Для своєчасного постачання жовчі в кишечник для забезпечення травлення як між вживанням їжі, так і зростання після їжі скоротливої здатності ЖМ регулюється комплексом механізмів із взаємодією нервових, гуморальних та паракринних факторів. Ці механізми беруть участь у мультиорганному регуляторному функціонуванні, що існує між кишечником і печінкою [15].

При розвитку ХС жовчних конкрементів у пацієнтів спостерігається порушення міжтравного скорочення ЖМ завдяки слабкій інтеграції з кишковим мігруючими моторними комплексами. Зростання об'єму ЖМ і затримка його вивільнення спостерігалися також у 1/3 хворих із ХС конкрементами в постпрандіальному періоді [15].

Наявність дуже насиченої ХС жовчі сприяє утворенню та збільшенню ХС жовчних конкрементів чисельними, взаємопов'язаними механізмами. Послаблення скоротливої здатності ЖМ продовжує час зберігання концентрованої жовчі ЖМ, а результатом є збільшення часу для кристалізації ХС з перенасиченої печінкової жовчі, і менші кристали ХС можуть надходити в дванадцятипалу кишку.

До відомих нейро-гуморальних чинників, що сприяють скороченню гладеньких м'язів ЖМ та СО належать: ацетилхолін (АХ), холецистокінін-1 (ССК-1), ендотеліні-1, 2, 3 (ЕТ-1, 2, 3), естрогени, гіпофізарний поліпептид, активуючий аденилатциклазу (РАСАР), гістамін, субстанція К, Р, брадикінін, простагландини, мотилін, пероксинітрил, серотонін [16]. До відомих на сьогодні чинників, що сприяють релаксації ЖМ та СО, належать адреналін, норадреналін, ЖК, РАСАР, вазоактивний інтестинальний поліпептид (VIP), фактор росту фібробластів 15/19 (FGF 15/19), гістамін, NO, прогестерон [14]. Таким чином, на основі аналізу даних літератури можна стверджувати, що певний нейро-гуморальний та медіаторний дисбаланс в організмі людини може стати передумовою розвитку функціональних захворювань ЖМ та ЖВШ, ХХ та ХЗ ЖМ на тлі ожиріння, замикаючи патогенетичне коло.

На сьогодні серед гуморальних чинників, що впливають на скорочення і розслаблення ЖМ, важлива роль відводиться ССК і нещодавно ідентифікованому ФРФ [14]. Т. Inagaki (2005) вперше встановив роль ФРФ в ендокринному регулюванні синтезу ЖК печінкою [20]. Дослідження М. Choi (2006) виявило виділення тонким кишечником мишей FGF15 (людський аналог FGF19 - важливого медіатора для наповнення ЖМ [19]) у відповідь на ЖК. S. Modica (2006) розцінює ЖК після активного поглинання в дистальній частині клубової кишки пусковим механізмом активації ядерного фарнезодного X рецептора (FXR), який своєю чергою викликає експресію FGF19. FGF19 секретується в порталній системі і є циркулюючим гормоном, що активується у печінці. Саме там він зв'язується з FGF рецептором 4 (FGFR4) та ініціює метаболічний каскад, який призводить до гальмування синтезу ЖК. Ефект опосередкований атипичним ядерним рецептором - малим гетеродимерним партнером (SHP), який гальмує експресію гена 7 $\alpha$ -гідроксилази (CYP7 $\alpha$ ), фермента, який обмежує синтез ЖК [20]. Проте, за даними G. Zollner (2008), у мишей із недостатністю FGF15 спостерігається цілком позбавлений жовчі ЖМ (порожній), за відсутності будь-яких змін у гістології, току жовчі та біосинтезу ССК у

між- або постпрандіальний період [21]. Паралельно рекомбінантний FGF15 або FGF19 подвоює об'єм ЖМ мишей дикого типу та відновлює об'єм ЖМ у мишей із недостатністю FGF15 до рівня об'єму ЖМ мишей дикого типу [14]. Релаксація, індукована FGF15/FGF19, імовірно, залежить від зростання синтезу цАМФ, який протидіє ефекту ССК [15]. Однак М. Choi (2006) відзначає, що рецептор FGFR4 не може бути медіатором FGF15/FGF19 у ЖМ, оскільки здатність FGF15/FGF19 активно опосередковувати релаксацію ЖМ збережена у мишей із недостатністю FGFR4 та пропонує розглянути як кандидата рецептор FGFR3 через високий рівень його експресії у ЖМ [14].

На скоротливу здатність ЖМ, крім гуморальних чинників, діють нейрональні стимули з боку симпатичної та парасимпатичної нервових систем [15]. ССК, можливо, також є активним пресинаптично в межах нервових вузлів, для збільшення вивільнення ацетилхоліну (АХ) з термінальних закінчень *n.vagus*. Протягом періоду голоду та в ранній постпрандіальний період скоротлива здатність ЖМ також контролюється холінергічним шляхом, опосередкованим мускариновими рецепторами, які при стимулюванні незмінно залучають фосфорилування легкого ланцюга міозину [221]. За умов ваготонії, а також при гальмуванні активності ацетилхолінестерази (АХЕ), виникає переподразнення мускаринових рецепторів АХ, що сприяє спазму СО та розвитку гіперкінетичної дисфункції ЖМ [20]. У більшості хворих на ожиріння виникає дисбаланс ВНС із переважанням парасимпатичного відділу. Водночас, ІХС розвивається переважно в осіб із симпатикотонією, наслідком чого є розвиток гіпокінетичної дисфункції ЖМ.

Сучасні досягнення у теоретичній і практичній ендокринології сприяли визнанню жирової тканини як ендокринного органа [6]. Серед численних факторів, що сприяють розвитку системного запалення, розвитку ХХ і його прогресуванню до каменевого холецистити із ускладненим перебігом, важливу роль відіграє підвищення секреції гормонів жирової тканини - адипоцитокінів: лептину, резистину, адипонектину, вісфатину, які крім впливу на метаболічні процеси, є прозапальними, стимулюють систему факторів клітинного та гуморального імунітету, систему прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин-альфа, FGF19, епідермального фактора росту, низки інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-18), активують системну агресію АФК та нітрогену, протеоліз, ацидоз, зниження протиокисдантного потенціалу крові та жовчі, які сприяють змінам чутливості ре-

цепторів гормонів та нейромедіаторів, що беруть участь у регуляції кінетики, тонуусу м'язів ЖМ та сфінктерів ЖВШ (холецистокініну, ацетилхоліну, секретину, серотоніну, тахікінінів, енкефалінів, NO) [8].

Первинним патофізіологічним дефектом у більшості осіб, хворих на ЖКХ, є гіперсекреція ХС печінкою, яка може супроводжуватися нормальним, високим або низьким рівнями секреції солей жовчних кислот (ЖК) і фосфоліпідів (ФЛ). Окремо або в комбінації це являє собою основний патофізіологічний механізм стимулювання перенасичення ХС жовчі у ЖМ хворих на ожиріння. Р. Portincasa (2008) вважає, що при формуванні холестеролових жовчних конкрементів значну роль відіграє зниження скоротливої здатності ЖМ, зокрема, внаслідок абсорбції молекул ХС і їх входження у сарколему непосмугованих м'язів [15]. Результатом є зростання відведення печінкової жовчі до ШКТ і, як наслідок, зростання рівня кон'югатів дезоксихолатів у жовчі. Це, своєю чергою, викликає гіперсекрецію ХС та прискорення утворення ядра і кристалізацію жовчі в ЖМ.

Патофізіологічне хибне коло може бути наступним: 1) порушення складу жовчних ліпідів викликає перенасичення ХС, випадіння осаду ХС, абсорбцію останнього стінкою ЖМ та входження його в сарколему непосмугованих м'язів; 2) непомірна абсорбція ХС стінкою ЖМ запускає біохімічні зміни, котрі послаблюють скоротливу здатність ЖМ, викликаючи дефекти скорочення і розслаблення ЖМ; 3) порушення скоротливої функції ЖМ затримує звільнення та збільшує час контакту осаду ХС із слизовою оболонкою ЖМ, що призводить до додаткової абсорбції ХС і ще більшого пошкодження м'язів. Жовч містить також стероли та окистероли, які можуть відігравати роль у патогенезі хронічного запалення ЖМ. Крім того, внутрішньопорожнинні жовчні ліпіди та/або білки також можуть вплинути на скоротливу здатність гладеньких м'язів ЖМ [24].

## Висновок

Таким чином, виявлені спільні механізми патогенезу і взаємообумовленості перебігу ХХ, ХЗ ЖМ із коморбідним перебігом ожиріння та ІХС нейрогуморальної, паракринної (НО-залежної) та цитокинової (ВІП, ФРФ) регуляції тонуусу ЖМ і коронарних судин, інтенсивності оксидативного та нітрозитивного стресу й інтенсивності ЛДСС дають поглиблені уявлення про клінічний перебіг та патогенетичні ланки взаємовпливу ХХ та ІХС у поєднанні з ожирінням.

**Література.** 1. Аронов Д. М. Диагностика и коррекция нарушенный липидного обмена с целью профилактики и

лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр) / Д. М. Аронов, Н. М. Ахмеджанов, Т. В. Балахонova [и др.]. - М.: [Б. И.], 2009. - 80 с. 2. Бабак О. Я. Синдром холестаза. Причины, механизмы развития. Клинические проявления та принципы лікування / О. Я. Бабак // Лікування та діагностика. - 2003. - № 2. - С. 27-35. 3. Бен Хміда Макрем Бен Меккі. Клініко-патогенетична характеристика та лікування холестерозу жовчного міхура в поєднанні з ожирінням : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук за спеціальністю 14.01.02 "Внутрішні хвороби" / Бен Хміда Макрем Бен Меккі; Луган. держ. мед. ун-т. - Луганськ, 2007. - 21 с. 4. Біловол О. М. Патогенетичні взаємозв'язки метаболічних розладів та вільнорадикального окиснення ліпідів при поєднаному перебігу хронічного холестеститу та гіпертонічної хвороби / О. М. Біловол, Л. Р. Боброннікова // Сучасна гастроентерол. - 2011. - № 1 (57). - С. 12-17. 5. Боброннікова Л. Р. Вплив інфекційного фактора та імунітетаболічних порушень на морфофункціональний стан жовчного міхура у хворих з поєднанням хронічного холестеститу та гіпертонічної хвороби / Л. Р. Боброннікова, Л. В. Журавльова // Сучасна гастроентерол. - 2011. - № 2 (58). - С. 14-19. 6. Паньків В. І. Ожиріння як медико-соціальна проблема / В. І. Паньків // Практ. ангіологія. - 2006. - № 4 (5). - С. 36-42. 7. Петухов В. А. Липідний дистресс-синдром (методические рекомендации) / В. А. Петухов, В. С. Савельев; под ред. акад. В. С. Савельева. - М.: МАКС Пресс, 2006. - 268 с. 8. Сагач В. Ф. Порушення ендотеліязалежних судинних реакцій, аргіназного та NO-синтазного шляхів обміну L-аргініну при артеріальній гіпертензії / В. Ф. Сагач, О. В. Базилук, А. В. Коцюрuba [та ін.] // Фізіол. ж. - 2000. - Т. 46, № 3. - С. 3-13. 9. Солошенко О. О. Дислипидемии в клинической практике. / О. О. Солошенко // Лечебное дело. - 2009. - № 3. - С. 12-17. 10. Фадеенко Г. Д. Роль ожирения как компонента метаболического синдрома в возникновении и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени / Г. Д. Фадеенко, К. А. Просолонко, Е. В. Колесникова // Сучасна гастроентерол. - 2008. - № 2 (40). - С. 4-10. 11. Щербиніна М. Б. Функціональний холестаз: роль у формуванні гепатобіліарної патології та можливості його медикаментозної корекції / М. Б. Щербиніна, О. В. Закревська // Мистецтво Лікування. - 2006. - № 8(34). - С. 17-23. 12. Alison V. Nitric oxide regulation of free radical and enzymemediated lipid and lipoprotein oxidation // Atherosclerosis, Thrombosis and Vase. Biol. - 2000. - Vol. 20, № 7. - P. 1707-1715. 13. Chen C. H. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery calcification / C. H. Chen, C. K. Nien, C. C. Yang // Dig. Dis. Sci. - 2010 Jun. - Vol. 55 (6). - P. 1752-60. 14. Choi M. Identification of a hormonal basis for gallbladder filling / M. Choi, A. Moschetta, A. L. Bookout [et al.] // Nat. Med. - 2006. - Vol. 12, № 11. - P. 1253-1255. 15. Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis / P. Portincasa, A. Di Ciaula, H. H. Wang [et. all] // Hepatology. - 2008. - Vol. 47, № 6. - P. 2112-2126. 16. Further characterization of particulate neuronal nitric oxide synthase in rat small intestine / L. A. Van Geldre, N. H. Fraeyman, T. L. Peeters [et al.] // Auton. Neurosci. - 2004. - Vol. 110, № 1. - P. 8-18. 17. Minuz P. Lipid peroxidation, isoprostanes and vascular damage / P. Minuz, C. Fava, A. Lechi // Pharmacol. Rep. - 2006. - Vol. 58, Suppl. № 1. - P. 57-68. 18. Moncada S. Nitric oxide and cell. Respiration Physiology and Pathology // Verk Kon. Acad. Genelsk. Belg. - 2000. - Vol. 62, № 3. - P. 171-179. 19. Rutherford A. E. Cholestasis and cholestatic syndromes / A. E. Rutherford, D. S. Pratt // Curr. Opin. Gastroenterol. - 2006. - Vol. 22, № 3. - P. 209-214. 20. Stengel P. W. Muscarinic receptor knockout mice: role of muscarinic acetylcholine receptors M(2), M(3), and M(4) in carbamylcholine-induced gallbladder contractility / P. W. Stengel, M. L. Cohen // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 2002. - Vol. 301, № 2. - P. 643-650. 21. Suchy F. J. Bile salt excretory pump: biology and pathobiology / F. J. Suchy, M. Ananthanarayanan // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2006. - Vol. 43 Suppl. № 1. - P. S10-S16. 22. Suzuki T. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: The Northern Manhattan Study (NOMAS) / T. Suzuki, K. Hirata, M. S. V. Elkind [et al.] // Am. Heart J. - 2008. - Vol. 156, № 2. - P. 405-410. 23. Toda N. Gastrointestinal function regulation by nitrenergic efferent nerves / N. Toda, A. G. Herman // Pharmacol. Rev. - 2005. - Vol. 57, № 3. - P. 315-338. 24. Zollner G. Mechanisms of cholestasis / G. Zollner, M. Trauner // Clin. Liver. Dis. - 2008. - Vol. 12, № 1. -

P. 1-26. 25. Wang D. Q.-H. Biliary lipids and cholesterol gallstone disease / D. Q.-H. Wang, D. E. Cohen, M. C. Carey / J. Lipid Research. - 2009. - Vol. 50, № Suppl. 1. - P. S406-S411.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ФАКТОРЫ РИСКА ВЗАИМНО ОБРЕМЕНЕННЫХ ХРОНИЧЕСКОГО ХОЛЕЦИСТИТА, ХОЛЕСТЕРОЗА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ С ОЖИРЕНИЕМ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

*О.С. Хухлина, И.Б. Горбатюк, Ю.П. Зимич, Р.Н. Купчанко, О.Н. Храновская, М.Т. Угляр*

**Резюме.** В статье приведены патогенетические механизмы взаимосвязи между развитием хронического холецистита, холестерина желчного пузыря у лиц с ожирением и ишемической болезнью сердца на основании существенного липидного дисбаланса. Показано, что существенную роль в патогенезе ишемической болезни сердца играет эндотелиальная дисфункция, возникающая вследствие нарушения структурно-функциональных свойств эндотелия и приводит к расстройствам местной регуляции тонуса сосудов. Освещена роль нитрозитивного и оксидативного стресса в качестве пусковых механизмов в развитии и прогрессировании хронического холецистита и холестерина желчного пузыря у больных ишемической болезнью сердца и ожирением.

**Ключевые слова:** хронический холецистит, холестероз, желчный пузырь, ишемическая болезнь сердца, ожирение.

**PATHOGENETIC MECHANISMS AND FACTORS OF RISK OF CROSS ENCUMBRANCE OF CHRONIC CHOLECYSTITIS, GALLBLADDER CHOLESTEROSIS WITH OBESITY AND ISCHEMIC HEART DISEASE**

*O.S.Khukhlina, I.B.Horbatiuk, J.P. Zimych, R.M. Kupchanko, O.M. Khranovska, M.T. Uhlyar*

**Abstract.** The article presents the pathogenic mechanisms of the relationship between the development of chronic cholecystitis, gallbladder cholesterosis in patients with obesity and ischemic heart disease based on substantial lipid imbalance. It has been shown that endothelial dysfunction resulting from disturbance of structural and functional properties of the endothelium plays a significant part in the pathogenesis of coronary heart disease and leads to disorder of local regulation of vascular tone. The role of nitrosative and oxidative stress as a trigger in the development and progression of chronic cholecystitis and gallbladder cholesterosis in patients with ischemic heart disease and obesity is elucidated.

**Key words:** chronic cholecystitis, cholesterosis, gallbladder, ischemic heart disease, obesity.

**Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi**

*Clin. and experim. pathol.-2016.-Vol.15,№2(56).p.1.-P.239-243.*

*Надійшла до редакції 10.04.2016*

*Рецензент – проф. О.І. Федів*

*© О.С.Хухліна, І.Б.Горбатюк, Ю.П. Зімич, Р.М. Купчанко, О.М. Храновська, М.Т. Угляр, 2016*