

Дорогие друзья,

Вашему вниманию предлагается статья, в которой описываются уникальные свойства урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), они лежат в основе ее применения при ряде заболеваний печени в качестве терапии первой линии. Но это еще не все. Способность УДХК снижать секрецию холестерина в желчь, образовывать смешанные мицеллы (жидкие кристаллы) с молекулами холестерина и взаимодействовать с многофункциональными ядерными рецепторами, активно используется в лечении и профилактике желчнокаменной болезни. УДХК обладает способностью стимулировать гепатобилиарную секрецию, что актуально для пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ) и первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). УДХК активирует белки – транспортеры и способствует их перемещению к каналикулярной мембране клеток, она действует как плейотропный агент, играющий уникальную роль в модуляции классического митохондриального пути апоптоза в различных типах клеток. Двойные молекулярные связи УДХК служат ловушкой для свободных радикалов, что подавляет процессы перекисного окисления липидов. УДХК активирует аутофагию и способствует выведению токсичных жирных кислот из гепатоцитов, уменьшая стеатоз печени, оказывает противовоспалительное и антифибротическое действие. Описаны ее иммуномодулирующий и антиканцерогенный эффекты.

УДХК включена в международные и российские клинические рекомендации по лечению пациентов с различными формами заболеваний печени (ПБХ, ПСХ, внутрипеченочный холестаз беременных, лекарственный холестаз, алкогольная болезнь печени с холестатическим компонентом), желчнокаменной болезнью, муковисцидозом. В фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени УДХК является единственным препаратом, который обладает способностью выводить избыток жирных кислот из гепатоцитов, модулируя аутофагию, снижая тем самым степень стеатоза печени, а также гепатологические и кардиометаболические риски НАЖБП.

Урсодезоксихолевая кислота: уникальные свойства и клиническое применение

М.В. Маевская, <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>, mvmaevskaya@me.com

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – природная гидрофильная желчная кислота, которая у человека присутствует в виде незначительной доли от общего количества желчных кислот (5%). Ее уникальные свойства лежат в основе применения при ряде заболеваний печени в качестве терапии первой линии. Способность УДХК снижать секрецию холестерина в желчь, образовывать смешанные мицеллы (жидкие кристаллы) с молекулами холестерина и взаимодействовать с многофункциональными ядерными рецепторами активно используется в лечении и профилактике желчнокаменной болезни. УДХК обладает способностью стимулировать гепатобилиарную секрецию, способствует секреции холянгиоцитами бикарбоната, что актуально для пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ) и первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). УДХК активирует белки-транспортёры, такие как экспортная помпа желчных кислот (BSEP), протеин мультирезистентности 2 (MRP2) – переносчик конъюгатов, анионный обменник 2-го типа (AE2), и способствует их перемещению к каналикулярной мембране клеток. УДХК действует как плейотропный агент, играющий уникальную роль в модуляции классического митохондриального пути апоптоза в различных типах клеток. Двойные молекулярные связи УДХК служат ловушкой для свободных радикалов, что подавляет процессы перекисного окисления липидов. Способность УДХК встраиваться в мембраны митохондрий приводит к подавлению активности митохондриальных оксидазных ферментов, ответственных за продукцию супероксид-аниона. УДХК активирует аутофагию и способствует выведению токсичных жирных кислот из гепатоцитов, уменьшая стеатоз печени, оказывает противовоспалительное и антифибротическое действие. Описаны ее иммуномодулирующий и антиканцерогенный эффекты. УДХК включена в международные и российские клинические рекомендации по лечению пациентов с различными формами заболеваний печени (ПБХ, ПСХ, внутрипеченочный холестаз беременных, лекарственный холестаз, алкогольная болезнь печени с холестатическим компонентом), желчнокаменной болезнью, муковисцидозом. В фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени УДХК является единственным препаратом, который обладает двунаправленным действием на печень и кардиометаболические риски.

Ключевые слова: механизм действия, апоптоз, аутофагия, цитопротекция, иммуномодуляция, холестаз, неалкогольная жировая болезнь печени, клинические рекомендации

Для цитирования: Маевская М.В. Урсодезоксихолевая кислота: уникальные свойства и клиническое применение. *Медицинский совет.* 2023;17(8):96–105. <https://doi.org/10.21518/ms2023-136>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ursodeoxycholic acid: unique properties and clinical applications

Marina V. Maevskaya, <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>, mvmaevskaya@me.com

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Ursodeoxycholic acid (UDCA) is a natural hydrophilic bile acid, which is present in humans as a small fraction of the total amount of bile acids (5%). Its unique properties underlie its use in a number of liver diseases as a first-line therapy. The ability of UDCA to reduce the secretion of cholesterol into bile, form mixed micelles (liquid crystals) with cholesterol molecules and interact with multifunctional nuclear receptors, are actively used in the treatment and prevention of cholelithiasis. UDCA has the ability to stimulate hepatobiliary secretion, promotes the secretion of bicarbonate by cholangiocytes, which is relevant for patients with primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC). UDCA activates transporter proteins such as bile acid export pump (BSEP), multiresistance protein 2 (MRP2) – conjugates transporter, type 2 anion exchanger (AE2), and promotes their movement to the canalicular membrane of cells. UDCA acts as a pleiotropic agent that plays a unique role in modulating the classical mitochondrial pathway of apoptosis in various cell types. Double molecular bonds of UDCA serve as a trap for free radicals, which suppresses the processes of lipid peroxidation. The ability of UDCA to penetrate into mitochondrial membranes leads to suppression of the activity of mitochondrial oxidase enzymes responsible for the production of superoxide anion. UDCA activates autophagy and promotes the elimination of toxic fatty acids from hepatocytes, reducing liver steatosis, UDCA has anti-inflammatory, antifibrotic, immunomodulatory and anticarcinogenic effects. UDCA is included in international and Russian clinical guidelines for the treatment of patients with various liver diseases (PBC, PSC, intrahepatic cholestasis of pregnancy, drug-induced cholestasis, alcoholic liver disease with cholestatic component), cholelithiasis, cystic fibrosis. In the pharmacotherapy of non-alcoholic fatty liver disease, UDCA is the only drug that has a bi-directional effect on the liver and cardiovascular system.

Keywords: ursodeoxycholic acid, mechanism of action, apoptosis, autophagy, cytoprotection, immunomodulation, cholestasis, non-alcoholic fatty liver disease, clinical guidelines

For citation: Maevskaya M.V. Ursodeoxycholic acid: unique properties and clinical applications. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(8):96–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-136>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Как только появились первые письменные медицинские документы, в них стала упоминаться медвежья желчь. Ветхий завет, классика тибетской медицины, китайские и корейские трактаты – все в один голос заявляли о пользе медвежьей желчи в лечении самых разнообразных заболеваний. Все дело заключалось в одном из ее компонентов – урсодезоксихолевой кислоте, которая есть у всех млекопитающих. Ее концентрация в желчи медведя оказалась самой высокой. Примерно 50 лет тому назад в науке произошло событие, которое дало шансы медведям на более долгую и счастливую жизнь. В Японии ученые сумели синтезировать искусственную медвежью желчь и создать лекарственный препарат под названием «урсодезоксихолевая кислота» (УДХК). С тех пор было открыто много ее замечательных свойств, проведено и продолжает проводиться большое количество клинических и экспериментальных исследований, а сам препарат производят в Европе, Азии и России. Она занимает лидирующее место в лечении целого ряда заболеваний печени и не только. УДХК успешно применяется при первичном билиарном холангите, неалкогольной жировой болезни печени, желчнокаменной болезни, внутрипеченочном холестазе беременных, первичном склерозирующем холангите, муковисцидозе. Стало известно, что для УДХК есть место при раке толстой кишки, она входит в состав терапии некоторых неврологических, глазных и сердечно-сосудистых заболеваний.

В основе эффективности УДХК лежат уникальные свойства: способность влиять на литогенность желчи, модулировать аутофагию и апоптоз, служить агонистом для ядерных и мембранных рецепторов, регулирующих углеводный и липидный обмен; влиять на кишечную микробиоту и т. д.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И СПЕКТР КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

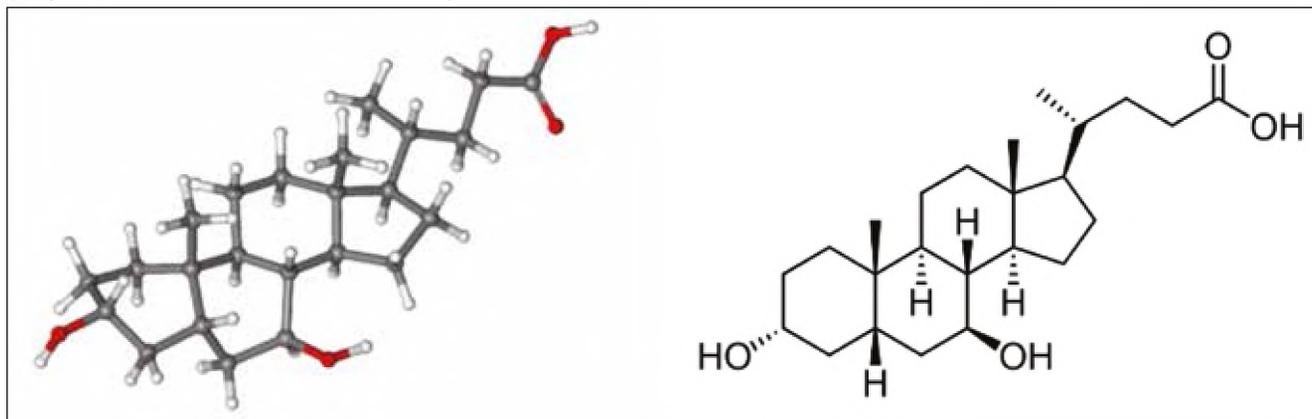
УДХК – это природная гидрофильная желчная кислота (*рис. 1*), она синтезируется из холестерина, у человека присутствует в виде незначительной доли от общего количества желчных кислот (5%). Пероральный прием УДХК увеличивает ее фракцию в желчи, эффект зависит от дозы и длительности применения. В результате со временем УДХК становится основным компонентом желчи, замещая/вытесняя токсичные концентрации эндогенных гидрофобных желчных кислот, которые накапливаются при определенных заболеваниях печени. После перорального приема большая часть УДХК всасывается путем пассивной диффузии и попадает в печень, где конъюгируется с глицином или таурином, далее конъюгаты УДХК с желчью секретируются в кишечник, где реабсорбируются преимущественно в дистальном отделе подвздошной кишки путем активного транспорта с помощью апикального натрий-зависимого транспортера желчных солей (ASBT). Таким образом, конъюгаты УДХК, подобно эндогенным солям желчных кислот, подвергаются эффективной энтерогепатической циркуляции. Та часть УДХК и ее конъюгатов, которые не всасываются в тонком кишечнике, попадает в толстую кишку, там подвергается бактериальному превращению в нерастворимую литохолевую кислоту, которая выводится с калом.

При назначении УДХК в лечебных целях ее конъюгаты считаются активной формой данного соединения, неконоъюгированная УДХК обнаруживается в незначительных количествах в желчи и в системном кровотоке. Важно, что клиническая эффективность зависит именно от общей суточной дозы УДХК¹.

¹ Ursodiol Prescribing Information. Available at: <https://www.drugs.com/pro/ursodiol.html#s-34067-9>.

● **Рисунок 1.** Структура молекулы урсодезоксихолевой кислоты

● **Figure 1.** Molecular structure of ursodeoxycholic acid



УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА: МЕХАНИЗМ ЛИТОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ВОСПАЛЕНИЕ И АПОПТОЗ

Много лет назад стало известно, что УДХК обладает литолитическим действием. Происходит это благодаря ее способности повышать гидрофильность общего пула желчных кислот. Это реализуется через способность УДХК снижать секрецию холестерина в желчь, образовывать смешанные мицеллы (жидкие кристаллы) с молекулами холестерина (рис. 2) и взаимодействовать с многофункциональными ядерными рецепторами, в частности с фарнезоидным X рецептором (FXR), который увеличивает секрецию и уменьшает всасывание желчных кислот. Данные качества УДХК активно используются в лечении и профилактике желчнокаменной болезни.

УДХК обладает способностью стимулировать гепатобилиарную секрецию. Этот феномен очень актуален для пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ) и первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). При данных заболеваниях количество и активность белков-переносчиков на базолатеральной, и особенно каналикулярной, мембране печеночных клеток играют критическую роль. УДХК активирует такие транспортеры, как экспортная помпа желчных кислот (BSEP), протеин мультирезистентности 2 (MRP2) – переносчик конъюгатов, анионный обменник 2-го типа (AE2). При холестазах, помимо количества и активности мембранных белков-переносчиков, возникает еще одна проблема: их доставка на мембрану. УДХК, конъюгированная с таурином, активирует сложную сеть сигналов, которые, в свою очередь, стимулируют гепатобилиарный везикулярный экзоцитоз и внедрение белков-переносчиков в каналикулярную мембрану гепатоцита. Активность УДХК проявляется и в отношении переносчиков базолатеральной мембраны, препарат стимулирует основной базолатеральный насос для экспорта желчных кислот MRP4. Все это способствует тому, что перегруженные в условиях холестаза гепатоциты получают возможность элиминировать потенциально токсичные конъюгаты гидрофобных желчных кислот [1].

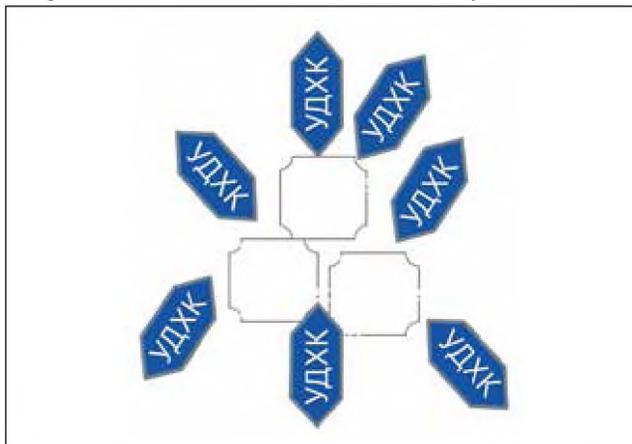
Хорошо известный феномен – способность УДХК модулировать апоптоз. Апоптотическая гибель клеток – это строго регулируемый и жизненно важный биологический процесс. Чрезмерный апоптоз может привести к истощению Т-клеток, нейродегенеративным заболеваниям или гепатоцеллюлярной дегенерации, тогда как замедление апоптоза способствует онкогенезу, аутоиммунным процессам и хроническим инфекциям.

Клетки, погибающие в результате апоптоза, претерпевают ряд морфологических и биохимических изменений: конденсация хроматина, сокращение цитоплазмы, потеря потенциала митохондриальной мембраны, фрагментация ДНК и т. д. В результате образуются апоптотические тельца, которые удаляются преимущественно резидентными макрофагами [2].

Апоптоз реализуется несколькими молекулярными путями. Лучше всего охарактеризованы внутренний

● **Рисунок 2.** Мицелла холестерина с урсодезоксихолевой кислотой

● **Figure 2.** Cholesterol micelle with ursodeoxycholic acid



Примечание. В центре мицеллы находятся молекулы холестерина, снаружи – гидрофильные молекулы урсодезоксихолевой кислоты.

(митохондриальный) путь и внешний путь, который активируется рецепторами смерти на клеточной мембране.

Внутренний (митохондриальный) путь апоптоза запускается внутриклеточным стрессом, что приводит к повышению проницаемости митохондриальной мембраны и нарушению ее потенциала, чему способствуют проапоптотические мембранные белки – члены семейства Bcl-2. Эти изменения завершаются активацией каспаз и в конечном итоге гибелью клеток.

Внешний (рецепторный) путь апоптоза запускается лиганд-индуцированной активацией рецепторов смерти на поверхности клетки с последующим привлечением и олигомеризацией внутриклеточных адаптерных молекул. Рецепторы смерти представляют собой трансмембранные белки типа 1, принадлежащие к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNF), и включают рецептор TNF-1, CD95/Fas, рецепторы 1 и 2 TRAIL (лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с TNF) и рецепторы смерти 3 и 6. Внешний и внутренний апоптотические пути могут взаимодействовать друг с другом, как это происходит на гепатоцитах, когда апоптотический каскад полностью зависит от его амплификации митохондриями.

Гидрофобные желчные кислоты способствуют апоптозу как путем прямой активации рецепторов смерти, так и за счет индукции окислительного повреждения и митохондриальной дисфункции. Интересно, что желчные кислоты способны подавлять собственную цитотоксичность, запуская сигналы выживания, которые эволюционировали для защиты клеток от патологического апоптоза и включают ядерный фактор κB (NF-κB), фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) и пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК).

В настоящее время доказано, что регуляция апоптоза клеток печени – одно из основных свойств УДХК, наряду с защитой холангиоцитов от цитотоксичности гидрофобных желчных кислот и стимуляцией нарушенной секреции желчи.

Защитная функция УДХК служит результатом скоординированного процесса, включающего несколько эффектов,

таких как предотвращение образования активных форм кислорода и транслокация проапоптотического белка Вах из цитозоля в митохондрии, а также укрепление целостности митохондриальной мембраны. УДХК действует как плейотропный агент, играющий уникальную роль в модуляции классического митохондриального пути апоптоза в различных типах клеток (рис. 3) [2].

Показано, что УДХК обнаруживается в ядрах клеток, где может регулировать экспрессию генов, взаимодействуя напрямую с хроматином или альтернативно посредством взаимодействия с ядерными белками, такими как факторы транскрипции. Исследования на микрочипах показали, что УДХК сама по себе модулирует экспрессию по крайней мере 96 генов в первичных гепатоцитах крысы, большинство из которых участвует в апоптозе и регуляции клеточного цикла [3]. Подавление апоптоза УДХК также включает модуляцию других факторов транскрипции, таких как E2F-1 и p53, независимо от ее воздействия на митохондрии и/или каспазы [4]. Интересно отметить, что УДХК обладает способностью подавлять путь NF-κB и последующую экспрессию цитокинов

посредством активации рецептора глюкокортикоидов (GR), тем самым оказывая противовоспалительное действие на клетки печени [5]. Структура молекулы УДХК (рис. 1) такова, что ее двойные молекулярные связи служат ловушкой для свободных радикалов, что подавляет процессы перекисного окисления липидов. В частности, способность УДХК встраиваться в мембраны митохондрий приводит к подавлению активности митохондриальных оксидазных ферментов, ответственных за продукцию супероксид-аниона.

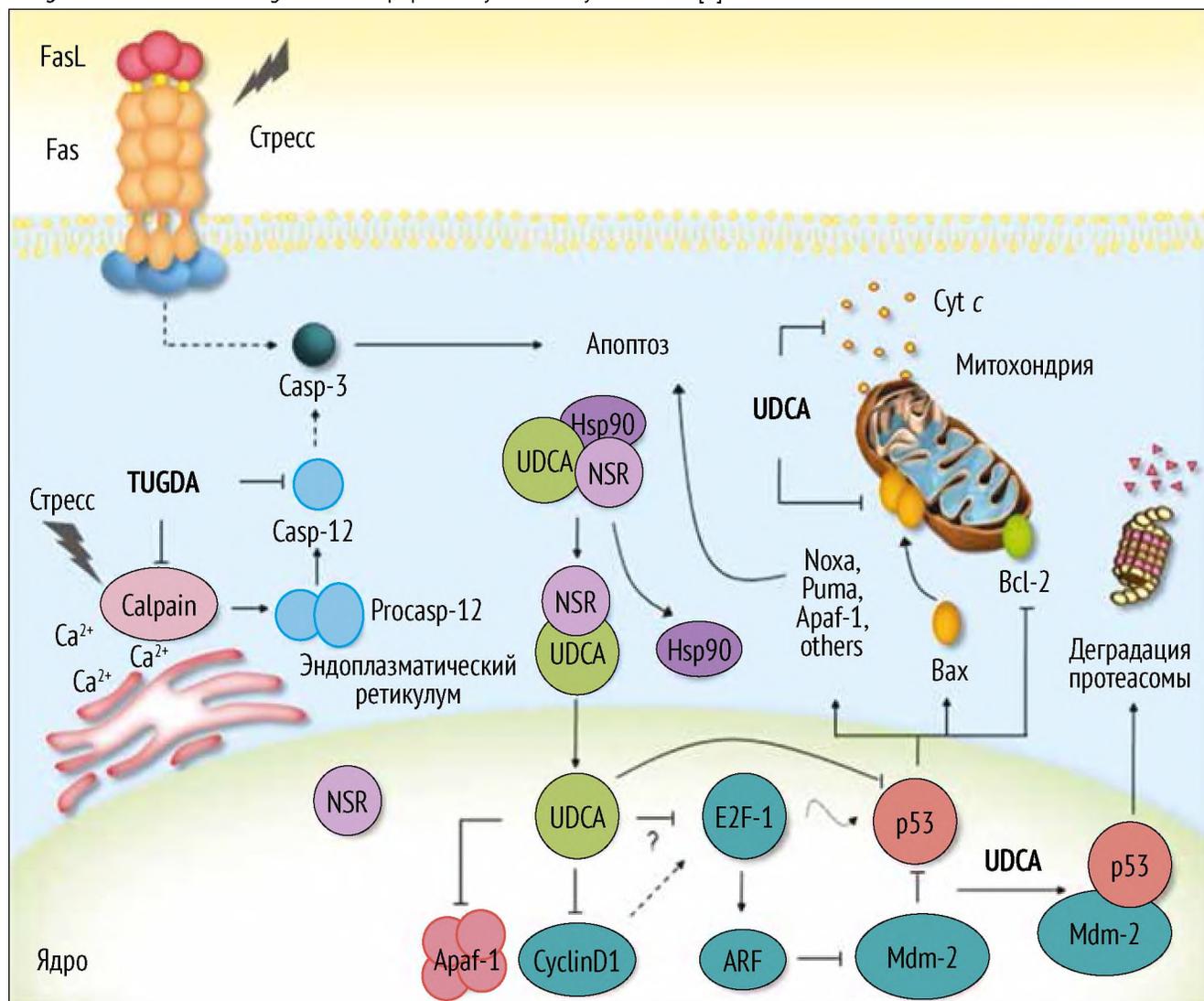
УДХК обладает защитным действием на холангиоциты, стимулируя ими секрецию бикарбоната (HCO_3^-) и стабилизируя «бикарбонатный зонтик», который защищает эти клетки от повреждений желчными кислотами [1, 6].

Происходит это через Ca^{2+} -зависимые механизмы посредством активации Ca^{2+} -зависимого хлорного ионного канала, отличного от трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) [1].

Описанные свойства УДХК нашли свое отражение в ее клиническом применении.

● **Рисунок 3.** Механизм регуляции апоптоза с участием урсодезоксихолевой кислоты [2]

● **Figure 3.** Mechanism of regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid [2]



Известно, что для растворения билиарного сладжа и холестериновых камней УДХК назначается в дозе 10–15 мг/кг массы тела курсом на 6–12 мес. и до полного растворения камней. Если камни в желчном пузыре не уменьшаются в размерах после 12 мес. лечения, УДХК следует отменить. Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению ЖКБ наибольшая частота растворения (более 70%) достигается у пациентов с небольшими (менее 5 мм) флотирующими рентгеногегативными камнями [7]. Подробности можно узнать из инструкции к Урсосану® – одному из наиболее надежных лекарственных препаратов УДХК². Международные источники при этом в качестве единственного противопоказания к назначению УДХК рассматривают только полную билиарную обструкцию³, что вполне рационально. УДХК не относится к категории холекинетиков и не повышает риск развития у пациентов билиарной колики.

Среди хронических, прогрессирующих холестатических заболеваний печени у взрослых чаще всего встречается первичный билиарный холангит (ПБХ). В многочисленных исследованиях и метаанализах было показано, что УДХК улучшает биохимические параметры этих пациентов, включая суррогатные маркеры прогноза; останавливает гистологическое прогрессирование заболевания и продлевает выживаемость без трансплантации печени.

В настоящее время УДХК считается терапией первой линии ПБХ и входит в международные и российские клинические рекомендации [8–10].

УДХК продолжает применяться при ПСХ – редком прогрессирующем холестатическом заболевании неизвестной этиологии с вовлечением в патологический процесс билиарного дерева. ПСХ часто ассоциируется с воспалительными заболеваниями кишечника. Пациенты находятся в группе риска развития холангиоцеллюлярной карциномы и рака толстой кишки.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени по ведению больных с ПСХ от 2022 г. УДХК назначается этим пациентам в дозе 15–20 мг/кг массы тела для улучшения сыровоточных печеночных тестов и суррогатных маркеров прогноза [11].

Среди транзиторных холестатических расстройств у взрослых особое значение имеет внутрпеченочный холестаз беременных (ВХБ) – заболевание, проявляющееся появлением кожного зуда, повышением уровня общих желчных кислот в крови, манифестирующее в конце второго или в начале третьего триместра беременности и спонтанно прекращающееся через 2–3 нед. после родоразрешения. Клиническое значение ВХБ заключается в потенциальном риске для плода (спонтанные или ятрогенные преждевременные роды, асфиксия во время родов, антенатальная гибель плода).

УДХК относится к препаратам первой линии терапии этого заболевания, назначается в дозе 10–15 мг/кг массы

тела. Терапия обычно продолжается до родоразрешения или до разрешения холестаза в послеродовом периоде. Применение УДХК приводит к уменьшению кожного зуда и улучшению лабораторных показателей у матери в течение нескольких дней в 67–80% случаев. Механизм действия связан с замещением пула гидрофобных желчных кислот в желчи, что уменьшает токсическое повреждение мембран гепатоцитов, усиливает транспорт желчных кислот от плода в плаценте. Метаанализ, включивший 12 рандомизированных клинических исследований с участием 662 беременных, показал эффективность и безопасность УДХК и снижение неблагоприятных эффектов на организмы матери и плода. Другой метаанализ на основании обобщенных данных выявил тотальное исчезновение зуда под влиянием УДХК (ОШ = 0,23; 95% ДИ 0,13–0,55), снижение зуда (ОШ = 0,27; 95% ДИ 0,10–0,50), а также снижение уровней АЛТ, АСТ и общих желчных кислот по сравнению с контролем (группы плацебо, принимавшие секвестранты желчных кислот, дексаметазон, адеметионин, или нелеченные беременные). Хороший профиль безопасности препарата при недостаточной эффективности стандартной дозы позволяет увеличить ее до 25 мг/кг массы тела [12].

УДХК часто назначается при лекарственно-индуцированном холестазе. Согласно международным рекомендациям от 2022 г. ее доза составляет 10–15 мг/кг массы тела, а кожный зуд служит основным клиническим показанием [13].

Мутации в гене CFTR приводят к развитию муковисцидоза – заболевания, вовлекающего в патологический процесс ряд систем, в т. ч. билиарную. При этом заболевании также успешно используется УДХК. Данный раздел входит в клинические рекомендации МЗ РФ по ведению пациентов с муковисцидозом [14].

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА: АКТИВАЦИЯ АУТОФАГИИ ПЕЧЕНОЧНЫМИ КЛЕТКАМИ

Аутофагия – внутриклеточный путь, ответственный за доставку клеточного материала, как собственного, так и чужеродного, в лизосомы для его деградации. После лизосомной деградации клеточный материал перерабатывается в строительные блоки и транспортируется обратно в цитоплазму для дальнейшего использования. Происходит это следующим образом: двойные мембранные структуры (фагофоры) удлиняются, охватывают клеточный материал и, наконец, закрываются, образуя пузырьки – аутофагосомы. Непосредственная связь аутофагии с апоптозом делает ее важным игроком в клеточной жизни и смерти.

Базальные уровни аутофагии контролируют клеточный гомеостаз. Недавние исследования демонстрируют молекулярные механизмы взаимодействия между аутофагией и апоптозом через белки Bcl-2, Bcl-xL, Beclin-1. Beclin-1 регулирует аутофагию и может способствовать выживанию клетки в условиях стресса, белок Bcl-2 регулирует апоптоз, реализующийся по митохондриальному пути. Комплекс белков Bcl-2/Beclin-1 может

² Инструкция по применению для Урсосана. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/ursosan__877.

³ Available at: <https://www.drugs.com/pro/ursodiol.html#s-34067-9>.

предотвращать такие уровни аутофагии, которые способствуют гибели клеток [15]. Важную роль в этом процессе играют внутриклеточные мессенджеры, в частности ион кальция Ca^{2+} , он регулирует множество физиологических и патологических функций, включая аутофагию. Ca^{2+} -индуцированная аутофагия реализуется через сигнальный путь, включающий CaMKK- β (Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase Kinase β – кальций/кальмодулин-зависимая протеинкиназа киназа β), AMPK (AMP – Activated Protein Kinase – АМФ-активируемая протеинкиназа) и mTOR (мишень рапамицина для млекопитающих). Клеточный стресс, в частности стеатоз – накопление в гепатоците триглицеридов и свободных жирных кислот, нарушает работу этих сложных механизмов.

Определенные заболевания, например стеатоз в рамках неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), ассоциированы с низким уровнем АТФ в гепатоцитах и повышенным оборотом нуклеотидов, что приводит к значительному образованию аденозинмонофосфата (АМФ) – производного АТФ. При увеличении содержания в клетке АМФ активируется протеинкиназа, участвующая в энергетическом балансе гепатоцита, – AMPK. На сегодняшний день доказано, что ее активность снижена при стеатозе печени, а полное подавление активности данного фермента ассоциировано с накоплением жира в гепатоците.

Как функционирует AMPK? Она модулирует печеночный липогенез посредством нескольких механизмов: фосфорилирования (и инактивации) факторов транскрипции SREBP-1c (фактор транскрипции 1, связывающий регуляторный элемент стерола, индуцирует экспрессию семейства генов, участвующих в утилизации глюкозы и синтезе жирных кислот; играет роль в развитии стеатоза печени), SREBP-2 (фактор транскрипции 2 – ключевой регулятор обмена холестерина, активация гена SREBP-2 приводит к увеличению захвата и синтеза холестерина), а также ChREBP (углеводреагирующий элемент – связывающий белок в жировой ткани, индуцирует липогенез *de novo* из глюкозы в ответ на поступление глюкозы в адипоциты, в печени индукция ChREBP глюкозой способствует гликолизу и липогенезу, играет роль в развитии СД2, дислипидемии, стеатоза печени). В исследованиях было показано, что агонисты AMPK обладают защитным действием при стеатозе печени [16–18].

УДХК участвует в энергетическом балансе гепатоцита и действует именно через AMPK, способствуя ее активации через комплекс Bcl-2/Beclin-1 и Bcl-2/Vax и частично препятствуя соединению AMPK с ее селективным ингибитором, который носит название Compound C (дорсоморфин). Таким образом, УДХК модулирует аутофагию за счет активации AMPK и препятствует апоптозу, как это было описано выше, что дает возможность гепатоциту избавиться от избытка жирных кислот и предотвратить его гибель.

Желчные кислоты реализуют свою функциональную активность через фарнезоидный ядерный X рецептор (FXR) и мембранный белок GPBAR1. УДХК служит лигандом GPBAR1 (G protein-coupled bile acid receptor 1), еще его называют TGR5 – мембранный белок желчных

кислот, участвующий в метаболизме липидов, глюкозы и энергетическом обмене. Активация TGR5 уменьшает стеатоз печени, улучшает метаболизм глюкозы и снижает активность макрофагов, влияя на воспаление [19]. В исследованиях последних лет было показано, что УДХК как лиганд TGR5 уменьшает стеатоз печени в экспериментальной модели [20]. В исследовании 2022 г. [21] анализировалась эффективность УДХК и ее модифицированной формы *pro*-УДХК в лечении животной модели НАЖБП. Было доказано, что УДХК способствует профилактике как стеатоза, так и фиброза, не оказывая существенного влияния на баллонную дегенерацию гепатоцитов. УДХК способствовала уменьшению липогенеза в печени, повышала чувствительность тканей к инсулину. Введение УДХК *in vivo* восстанавливает синтез желчных кислот и способствует сдвигу в сторону тех их видов, которые служат агонистами GPBAR1. Описанные свойства УДХК легли в основу ее применения при НАЖБП, которая представляет собой серьезную проблему для всего мира и РФ, особенно в аспекте своей мультисистемности и увеличения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, особенно на стадии стеатоза как наиболее распространенной формы данного заболевания печени.

Еще в 1996 г. в исследование J. Laurin, K.D. Lindor длительностью 12 мес. [22] было включено 40 пациентов с гистологически доказанным НАСГ и парными биопсиями печени. В нем 24 пациента из 40 в течение 12 мес. получали УДХК в суточной дозе 13–15 мг/кг массы тела, 16 пациентов с исходной гипертриглицеридемией получали клофибрат в дозе 2 г/сут. Через год пациенты из группы УДХК продемонстрировали статистически значимое гистологическое уменьшение степени выраженности стеатоза печени и снижение уровня тестов печеночной панели (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ), для группы лечения клофибратом такой динамики не отмечено.

Хороший профиль безопасности УДХК дал возможность протестировать ее высокие дозы в лечении НАЖБП. V. Ratziu et al. в 2011 г. опубликовали результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования эффективности и безопасности УДХК в дозе 28–35 мг/кг в день у 126 пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ и повышенным уровнем АЛТ. Эффективность оценивалась по снижению/нормализации АЛТ, динамике сывороточных маркеров фиброза и воспаления. Оказалось, что УДХК в высоких дозах в течение 12 мес. лечения приводила к снижению уровня АЛТ на 28,3% в сравнении с плацебо – 1,6% ($p < 0,001$). В конце исследования нормальный уровень АЛТ был у каждого пятого пациента и только в 4,8% в группе плацебо ($p = 0,003$). Полученные результаты не зависели от динамики массы тела пациентов. Согласно значению FibroTest® (патентованный сывороточный маркер фиброза) высокие дозы УДХК демонстрировали хороший антифибротический эффект ($p < 0,001$) в сравнении с плацебо. Актуально отметить улучшение гликемического контроля в этом исследовании и уменьшение инсулинорезистентности, а эти

параметры напрямую связаны со степенью выраженности стеатоза печени и могут косвенно судить о его уменьшении. Проблем с безопасностью в этой популяции не было [23].

Важно отметить о существовании метаанализов на тему эффективности УДХК при НАЖБП, последний из них датирован 2022 г.

В метаанализ, выполненный Z. Xiang, вошло 12 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1 160 пациентов с НАЖБП. Из этих 12 исследований в 7 проводилась монотерапия УДХК, в 5 исследованиях УДХК комбинировалась с витамином Е, фосфатидилхолином, силимаринном, глицирризиновой кислотой, тиопропином. Длительность лечения варьировала от 3 до 24 мес. В результате метаанализа показано, что монотерапия УДХК в пяти исследованиях улучшала печеночные тесты (АЛТ, АСТ, ГГТ), в двух приводила к уменьшению стеатоза и фиброза. У пациентов, принимавших УДХК в дозе 28–35 мг/кг/сут, выявлено значительное снижение уровня глюкозы, гликозилированного гемоглобина и инсулина. Таким образом, УДХК эффективна в лечении НАЖБП как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами на стадии стеатоза и стеатогепатита [24].

В 2020 г. опубликован метаанализ эффективности УДХК при НАЖБП с учетом характеристики популяции пациентов в исследованиях (Азия, Европа, Америка), их возраста (старше или моложе 50 лет) и длительности терапии УДХК (>6 мес. или <6 мес.). В результате метаанализа было показано достоверное влияние УДХК на снижение АЛТ, этот эффект более выражен при длительном применении препарата (более 6 мес.) и был ярче у пациентов старше 50 лет [25].

В 2022 г. был опубликован метаанализ эффективности УДХК в лечении НАСГ с включением 8 рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных до 1 января 2022 г., с 655 участниками. Использовались базы данных PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane и др. Forest plot-анализ показал, что применение УДХК достоверно снижало концентрации АЛТ и ГГТП без значительного влияния на антропометрические данные пациента. Эти результаты говорят об эффективности УДХК при НАЖБП, в частности, о пользе уменьшения стеатоза печени, о чем косвенно свидетельствует снижение ГГТП [26].

Серьезным шагом в аспекте клинического применения УДХК стало понимание того, что данный препарат оказывает не только гепатотропное, но и кардиотропное действие, что дает основания для его применения в лечении раннего атеросклероза и его профилактики. Эти свойства УДХК изучены О. Coskin в очень важном проспективном исследовании с включением 30 больных с гистологически доказанным НАСГ и 25 здоровых лиц контрольной группы. Пациенты с НАСГ в течение 6 мес. получали УДХК в дозе 15 мг/кг/сут. До назначения лечения и после его окончания исследовались следующие параметры: индекс массы тела (ИМТ), объем талии, инсулинорезистентность посредством НОМА-теста, липидный профиль, апополипротеин А1 (Apo1),

аполипопротеин В, отношение Apo В/А1, ТКИМ сонных артерий. В результате исследования продемонстрировано снижение значений сывороточных трансаминаз, достоверное уменьшение инсулинорезистентности (динамика НОМА: от $3,4 \pm 1,89$ до $2,06 \pm 1,68$ ($p < 0,001$), достоверное повышение уровня ЛПВП ($42,9 \pm 7,1$ vs. $45,5 \pm 9,8$; $p = 0,037$), достоверное повышение уровня Apo1 ($127,6 \pm 17,7$ vs. $135,9 \pm 22,2$; $p = 0,02$), достоверное уменьшение ТКИМ сонных артерий ($0,56 \pm 0,15$ vs. $0,47 \pm 0,12$; $p = 0,001$), показана тенденция к снижению отношения ApoВ/А1 [27]. Результаты этого исследования легли в основу проспективного наблюдательного мультицентрового несравнительного исследования «УСПЕХ» [28], выполненного в условиях реальной клинической практики. Цель исследования – оценить влияние УДХК на стеатоз, воспаление и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных НАЖБП.

В исследование были включены 139 больных НАЖБП, которые получали 15 мг/кг УДХК (Урсосан®) в сутки на протяжении 24 нед. До начала и после окончания исследования были определены показатели функции печени и липидного обмена, индекс стеатоза печени FLI, ТКИМ сонных артерий, рассчитан сердечно-сосудистый риск по калькулятору ASCVD 2013. На фоне применения УДХК у больных НАЖБП наблюдалось снижение активности АЛТ ($p < 0,001$), АСТ ($p < 0,001$), ГГТП ($p < 0,001$), концентрации общего холестерина ($p < 0,001$), триглицеридов ($p < 0,001$), ЛПНП ($p < 0,001$) в крови, индекса стеатоза печени FLI ($p < 0,001$). Кроме того, у женщин также снизился показатель ТКИМ ($p = 0,048$) и десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD 2013 ($p = 0,022$).

Было показано, что применение УДХК при НАЖБП приводит к уменьшению стеатоза печени, активности воспаления, улучшает показатели липидного обмена и обладает антиатерогенными свойствами. На фоне применения УДХК не было отмечено прогрессирования фиброза печени. Никто из участников наблюдательной программы не достиг нормальной массы тела к ее окончанию, поэтому представленные положительные изменения следует отнести непосредственно к эффектам УДХК. В исследовании установлено, что степень снижения печеночных тестов была наиболее выраженной в течение первых 12 нед. лечения, при этом выраженность потери веса была одинаковой на протяжении первой и второй половин исследования. Таким образом, у пациентов с НАЖБП применение УДХК приводит к уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и фиброза печени; оказывает метаболический эффект, способствуя нормализации липидного спектра, уменьшает инсулинорезистентность и приводит к уменьшению ТКИМ.

В настоящее время УДХК вошла в клинические рекомендации по лечению НАЖБП у взрослых и успешно применяется в клинической практике, воздействуя сразу на две основные цели лечения этой категории пациентов: уменьшает стеатоз печени, воспаление и предотвращает прогрессирование НАЖБП, а также уменьшает проявления

атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы и снижает 10-летний риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [29].

АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ

В развитии онкологических заболеваний, например колоректального рака, большое значение имеет сигнальный путь Нירו/УАР. Известно, что желчные кислоты могут его активировать, способствуя онкогенезу и прогрессированию опухоли. УДХК модулирует активность этого сигнального пути через ось TGR5-УАР, таким образом, оказывая антиканцерогенное действие. Этот важный аспект нормального метаболизма желчных кислот у онкологических пациентов дает возможность терапевтического применения УДХК и в данной области [30]. Есть сведения о том, что УДХК влияет на сигнальный путь р53, что также приводит к антиканцерогенному эффекту [2].

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ

УДХК уменьшает экспрессию антигенов гистосовместимости: HLA 1 на гепатоцитах и HLA 2 на холангиоцитах, что приводит к уменьшению сенсibilизированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов, снижает «атаку» иммунокомпетентными клетками, в первую очередь иммуноглобулинами класса М, клеток печени и продукцию провоспалительных цитокинов: интерлейкинов 1, 6 и интерферона-гамма [31].

АНТИФИБРОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Известно, что хроническое воспаление и клеточная смерть стимулируют печеночные stellate клетки к фиброгенезу посредством высвобождения провоспалительных цитокинов. Серьезную роль в этом процессе играют иммунокомпетентные клетки, которые рекрутируются в зону воспаления. Ядерные рецепторы, в частности фарнезоидный X рецептор, также делают вклад в процесс фиброгенеза. Антифибротическое действие УДХК реализуется через уменьшение воспаления, что находит четкое отражение в лечении пациентов с ПБХ: гистологический ответ в виде стабилизации процесса, улучшения прогноза и увеличения продолжительности жизни без трансплантации печени [32], иммуномодуляцию и снижение циркулирующих провоспалительных цитокинов, через активацию ядерных рецепторов (FXR, GR) [33].

ПЕРСПЕКТИВЫ: АНТИАПОПТОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Способность УДХК и ее конъюгатов модулировать апоптоз распространяется не только на гепатоциты. В этом аспекте большой интерес представляет изучение нейродегенеративных заболеваний, при которых вследствие различных воздействий индуцируется процесс апоптоза нейронов. Примером служат болезнь Альцгеймера,

семейная амилоидная полинейропатия. В последнем случае на экспериментальной модели была показана способность конъюгата УДХК с таурином уменьшать агрегаты транстиретаина – предшественника амилоида. Также есть экспериментальные данные о ее применении при болезни Паркинсона [34].

Антиапоптотическая роль конъюгата УДХК с таурином продемонстрирована в экспериментальной модели транзиторной очаговой ишемии головного мозга [35]. Его введение уменьшало объем инфаркта примерно на 50%, модулировало уровни апоптоза и ингибировало нейрорегуляторные нарушения. Кроме того, конъюгат УДХК с таурином был способен снижать степень повреждения головного мозга и улучшать неврологические показатели путем сохранения стабильности митохондриальных мембран и ингибирования активации каспазы в модели геморрагического инсульта, индуцированного коллагеназой [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уникальные свойства УДХК, ее плейотропные эффекты можно суммировать следующим образом:

- УДХК оказывает цитопротективный эффект. В его основе лежит способность молекулы защищать гепатоциты и холангиоциты от повреждения гидрофобными желчными кислотами. УДХК обеспечивает сохранение клеточных структур, включая плазматические мембраны и митохондрии, одновременно стимулируя антиапоптотические пути. Кроме того, УДХК может препятствовать выработке клетками Купфера – резидентными макрофагами в печени – активных форм кислорода, тем самым снижая уровень окислительного стресса в гепатоцитах.
- Антихолестатический и антилитогенный эффекты УДХК. УДХК оказывает свое лечебное действие при различных холестатических расстройствах преимущественно на уровне гепатоцитов и холангиоцитов. Она стимулирует синтез и встраивание белков-переносчиков в мембрану печеночных клеток, оказывает антиапоптотическое действие в гепатоцитах на уровне митохондрий, защищает холангиоциты от токсического воздействия эндогенных желчных кислот, делая желчь менее токсичной и модифицируя образование мицелл. УДХК стимулирует нарушенную холангиоцелочную секрецию хлоридных и бикарбонатных анионов посредством транскрипционных и посттранскрипционных механизмов.
- УДХК – сигнальная молекула, которая посредством сложных молекулярных путей способствует нормальному гомеостазу клетки, нормализации липидного и углеводного обмена.
- УДХК активирует аутофагию и способствует выведению токсичных жирных кислот из гепатоцитов, уменьшая стеатоз.
- УДХК обладает иммуномодулирующим действием, что актуально в лечении иммуноопосредованных холестатических (ПБХ, ПСХ) и других заболеваний печени.
- УДХК включена в международные и российские клинические рекомендации по лечению пациентов с различными формами заболеваний печени (ПБХ, ПСХ, вну-

трипеченочный холестаз беременных, лекарственный холестаз, алкогольная болезнь печени с холестатическим компонентом), желчнокаменной болезнью, муковисцидозом. В фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени УДХК является единственным препаратом, который обладает двунаправленным действием на печень и сердечно-сосудистую систему. Таким образом, УДХК решает две основные задачи лечения этого заболевания:

1) уменьшает стеатоз и воспаление, предупреждает развитие и прогрессирование фиброза печени; 2) снижает кардиометаболические риски. УДХК входит в клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с НАЖБП.



Поступила / Received 29.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.04.2023

Принята в печать / Accepted 14.04.2023

Список литературы / References

1. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(6):318–328. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0521>.
2. Amaral J.D., Viana R.J., Ramalho R.M., Steer C.J., Rodrigues C.M. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res.* 2009;50(9):1721–1734. <https://doi.org/10.1194/jlr.R900011-JLR200>.
3. Castro R.E., Sola S., Ma X., Ramalho R.M., Kren B.T., Steer C.J., Rodrigues C.M. A distinct microarray gene expression profile in primary rat hepatocytes incubated with ursodeoxycholic acid. *J Hepatol.* 2005;42:897–906. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.01.026>.
4. Sola S., Ma X., Castro R.E., Kren B.T., Steer C.J., Rodrigues C.M. Ursodeoxycholic acid modulates E2F-1 and p53 expression through a caspase-independent mechanism in transforming growth factor β 1-induced apoptosis of rat hepatocytes. *J Biol Chem.* 2003;278(49):48831–48838. <https://doi.org/10.1074/jbc.M300468200>.
5. Miura T., Ouchida R., Yoshikawa N., Okamoto K., Makino Y., Nakamura T. et al. Functional modulation of the glucocorticoid receptor and suppression of NF- κ B-dependent transcription by ursodeoxycholic acid. *J Biol Chem.* 2001;276:47371–47378. <https://doi.org/10.1074/jbc.M107098200>.
6. Кузнецов Ю.Е., Лунегов А.М., Понамареv В.С., Ромашова Е.В. Пул желчных кислот, его предикторные функции и влияние на патологии гепатобилиарной системы (обзор). *Аграрная наука Евро-Северо-Востока.* 2022;23(5):587–599. <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2022.23.5.587-599>.
7. Kuznetsov Yu.E., Lunegov A.M., Ponomarev V.S., Romashova E.V. Pool of bile acids, its predictor functions and influence on the pathology of the hepatobiliary system (review). *Agricultural Science Euro-North-East.* 2022;23(5):587–599. (In Russ.) <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2022.23.5.587-599>.
8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Шульпекова Ю.О., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(3):64–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>.
9. Ivashkin V.T., Maev I.V., Baranskaya Y.K., Okhlobystin A.V., Shulpekova Yu.O., Trukhmanov A.S. et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(3):64–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>.
10. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., Трухманов А.С. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;(2):41–57. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24154160>.
11. Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Shifrin O.S., Maev I.V., Trukhmanov A.S. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;(2):41–57. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24154160>.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237–267. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.009>.
13. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67(1):145–172. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>.
14. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2022;77(3):761–806. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.011>.
15. Ходжаева З.С., Клименченко Н.И., Артымук Н.В., Белокрыничкая Т.Е., Шмаков Р.Г., Протопопова Н.В. и др. *Внутрипеченочный холестаз при беременности: клинические рекомендации.* 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/289_1.
16. Khodzhaeva Z.S., Klimentchenko N.I., Artyumuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Shmakov R.G., Protopopova N.V. et al. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: clinical guidelines.* (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/289_1.
17. Fontana R.J., Liou I., Reuben A., Suzuki A., Fiel M.I., Lee W. et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology.* 2023;77(3):1036–1065. <https://doi.org/10.1002/hep.32689>.
18. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В., Белевский А.С. и др. *Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации.* 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2.
19. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kutsev S.I., Avdeev S.N., Polevichenko E.V., Belevskiy A.S. et al. *Cystic fibrosis (mucoviscidosis): clinical guidelines.* 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2.
20. Decuypere J.P., Parys J.B., Bultynck G. Regulation of the autophagic bcl-2/beclin 1 interaction. *Cells.* 2012;1(3):284–312. <https://doi.org/10.3390/cells1030284>.
21. Ferré P., Foufelle F. SREBP-1c transcription factor and lipid homeostasis: clinical perspective. *Horm Res.* 2007;68(2):72–82. <https://doi.org/10.1159/000100426>.
22. Miserez A.R., Muller P.Y., Barella L., Barella S., Staehelin H.B., Leitersdorf E. et al. Sterol-regulatory element-binding protein (SREBP)-2 contributes to polygenic hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 2002;164(1):15–26. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(01\)00762-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(01)00762-6).
23. Iizuka K., Takao K., Yabe D. ChREBP-Mediated Regulation of Lipid Metabolism: Involvement of the Gut Microbiota, Liver, and Adipose Tissue. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:587189. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.587189>.
24. Pols T.W., Noriega L.G., Nomura M., Auwerx J., Schoonjans K. The bile acid membrane receptor TGR5: a valuable metabolic target. *Dig Dis.* 2011;29(1):37–44. <https://doi.org/10.1159/000324126>.
25. Carino A., Biagioli M., Marchiano S., Fiorucci C., Zampella A., Monti M.C. et al. Ursodeoxycholic acid is a GPBAR1 agonist and resets liver/intestinal FXR signaling in a model of diet-induced dysbiosis and NASH. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2019;1864(10):1422–1437. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2019.07.006>.
26. Marchiano S., Biagioli M., Roselli R., Zampella A., Di Giorgio C., Bordoni M. et al. Beneficial effects of UDCA and norUDCA in a rodent model of steatosis are linked to modulation of GPBAR1/FXR signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2022;1867(11):159218. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2022.159218>.
27. Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S., Gossard A., Gores G.J., Ludwig J. et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology.* 1996;23(6):1464–1467. <https://doi.org/10.1002/hep.510230624>.
28. Ratzliff V., de Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P., Wartelle-Bladou C., Renou C. et al; FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011;54(5):1011–1019. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.08.030>.
29. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F., Ye Y.F., Zheng L., Yang Y.D. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:140. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-140>.
30. Zhang W., Tang Y., Huang J., Hu H. Efficacy of ursodeoxycholic acid in nonalcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2020;29(4):696–705. [https://doi.org/10.6133/apjcn.202012_29\(4\).0004](https://doi.org/10.6133/apjcn.202012_29(4).0004).
31. Lin X., Mai M., He T., Huang H., Zhang P., Xia E., Guo H. Efficiency of ursodeoxycholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;16(6):537–545. <https://doi.org/10.1080/17474124.2022.2083605>.
32. Ozel Coskin B.D., Yucesov M., Gursoy S., Baskol M., Yurci A., Yagbasan A. et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(2):142–149. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000264>.
33. Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V., Kodzoeva K., Pirogova I., Chesnokov E. et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver

- disease. *World J Gastroenterol.* 2021;27(10):959–975. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i10.959>.
29. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(4):104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.
 - Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A. et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(4):104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.
 30. Zhang H., Xu H., Zhang C., Qiulin Tang, Feng Bi. Ursodeoxycholic acid suppresses the malignant progression of colorectal cancer through TGR5-YAP axis. *Cell Death Discov.* 2021;7(1):207. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00589-8>.
 31. Yoshikawa M., Tsujii T., Matsumura K., Yamao J., Matsumura Y., Kubo R. et al. Immunomodulatory effects of ursodeoxycholic acid on immune responses. *Hepatology.* 1992;16(2):358–364. <https://doi.org/10.1002/hep.1840160213>.
 32. Goel A., Kim W.R. Natural history of primary biliary cholangitis in the ursodeoxycholic acid: Role of scoring systems. *Clin Liver Dis.* 2018;22:563–578. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.03.007>.
 33. Königshofer P., Brusilovskaya K., Petrenko O., Hofer B.S., Schwabl P., Trauner M., Reiberger T. Nuclear receptors in liver fibrosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021;1867(12):166235. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2021.166235>.
 34. Ved R., Saha S., Westlund B., Perier C., Burnam L.G., Sluder A. et al. 2005. Similar patterns of mitochondrial vulnerability and rescue induced by genetic modification of α -synuclein, parkin and DJ-1 in *C. elegans*. *J Biol Chem.* 2005;280(52):42655–42668. <https://doi.org/10.1074/jbc.M505910200>.
 35. Rodrigues C.M., Spellman S.R., Sola S., Grande A.W., Linehan-Stieers C., Low W.C., Steer C.J. Neuroprotection by a bile acid in an acute stroke model in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002;22:463–471. <https://doi.org/10.1097/00004647-200204000-00010>.
 36. Rodrigues C.M., Sola S., Nan Z., Castro R.E., Ribeiro P.S., Low W.C., Steer C.J. Tauroursodeoxycholic acid reduces apoptosis and protects against neurological injury after acute hemorrhagic stroke in rats. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:6087–6092. <https://doi.org/10.1073/pnas.1031632100>.

Информация об авторе:

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; mvmaevskaya@me.com

Information about the author:

Marina V. Maevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; mvmaevskaya@me.com