

*Л.В. Журавльова, Ю.О. Шеховцова*

*Харківський національний  
медичний університет*

# ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

## Резюме

В оглядовій статті наведено сучасні уявлення про застосування урсодезоксихолевої кислоти в клінічній практиці. TGR5 та G-протеїнові рецептори мембрани, які активуються жовчаними кислотами, дуже поширені в тканинах організму як тварин, так і людей. Переважно тканинна локалізація TGR5 зумовлює біологічні ефекти активації цих рецепторів. Представлений огляд сфокусований на ролі TGR5 як нового фармакологічного напрямку лікування хворих на метаболічний синдром, цукровий діабет, ожиріння, атеросклероз, захворювання печінки та онкологічні процеси.

## Ключові слова

Урсодезоксихолева кислота, TGR5, лікування захворювань печінки, метаболічний синдром.

Історія використання жовчних кислот (ЖК) із лікувальною метою налічує не одне століття. Здовго до ери доказової медицини ці речовини знайшли широке застосування в китайській медицині, де жовч ведмедів і панд використовувалася як жарознижувальний, протизапальний і літолітичний засоби.

Тривалий час ЖК розглядалися лише як речовини, які регулюють процес травлення, беручи участь у перетравлюванні й абсорбції харчових жирів і жиророзчинних вітамінів. Але згодом з'ясувалось, що структурна і функціональна різноманітність ЖК у тваринному організмі дозволяє їм також проявляти гормоноподібні ефекти, пов'язані з активацією мембранних і ядерних рецепторів.

Роль ЖК вийшла далеко за рамки поверхнево-активних речовин травного тракту після відкриття в 1999 році ядерних фарнезоїдних X-рецепторів (FXR), природними лігандами яких є ЖК. Подальше вивчення ролі ЖК дозволило отримати більш ніж неочікувані результати. Так, було встановлено, що ЖК, зв'язуючись із FXR, відіграють роль «метаболічних інтеграторів» у контролі рівня жирів і глюкози, а також регулюють енергетичний метаболізм, модулюючи експресію генів. Через три роки після відкриття FXR Maruyama та співавт. описали G-білковий рецептор клітинної мембрани (GPCR), який також активується за допомогою ЖК. Цей рецеп-

тор отримав назву мембранного рецептора жовчних кислот (M-BAR) [26], або TGR5 [20], він же GP-BAR1 [29, 39].

Низка дослідників [26] клонували TGR5 у людських ембріональних ниркових клітинах і охарактеризували різну афінність окремих ЖК до цих рецепторів [20].

У декількох дослідженнях визначили послідовність амінокислот, що кодують ген TGR5 [20, 26]. У людини ген TGR5 локалізується на хромосомі 2q35, і послідовність комплементарної ДНК практично повністю гомологічна (>80%) багатьом гризунам, що показує високу структурну консервативність цих генів [20]. Рецептор включає сім трансмембранних спіралей, три позаклітинні петлі, які сприяють зв'язуванню ліганда, і три внутрішньоклітинні петлі, які беруть участь в опосередкованій передачі сигналу всередину клітини за допомогою сигнальних молекул [18]. Було доведено широкий розподіл рецепторів у тканинах тварин і людини, у тому числі у вісцеральних органах [27, 39], головному і спинному мозку [4, 21, 27, 39], клітинах ендокринних залоз, адипоцитах, а також імунних органах, таких як селезінка і лімфатичні вузли [20]. Як згадувалося раніше, ЖК є лігандами для TGR5, але мають далеко не однакову спорідненість до даного виду рецепторів. Так, кон'югація ЖК із гліцином має низький вплив на їх TGR5 — агоністичну активність, а кон'югація з таурином істотно її підвищує. Ґрунтуючись на визначенні

© Л.В. Журавльова, Ю.О. Шеховцова

внутрішньоклітинного рівня цАМФ, встановлено послідовність ЖК відповідно до їх потенціалу афінності до TGR5: літохолева кислота > дезоксихолева кислота > хенодезоксихолева кислота > холева кислота [20, 26]. А ось даних про наявність селективних антагоністів TGR5 поки що немає.

Внутрішньоклітинний каскад реакцій, що запускається активацією TGR5, коротко можна описати таким чином: при зв'язуванні ЖК із TGR5 відбувається формування комплексу ліганд-білок і вивільнюється субодинаця G-альфа, що активує аденилатциклазу, яка, у свою чергу, підвищує синтез цАМФ [15].

Звертаючись до даних про значне поширення TGR5, цікаво відзначити, що цілеспрямоване руйнування TGR5 в експерименті не призводить до порушення органогенезу і зниження фертильності [27, 39]. Водночас у печінці збільшується експресія цитохромів і білків, залучених до синтезу і транспорту ЖК, проте концентрація ЖК у крові не підвищується, що нашоує на думку про наявність інших гомеостатичних механізмів у TGR5-негативних мишей [27, 39]. З іншого боку, TGR5-негативні миші мають порушення архітекtonіки епітеліоцитів кишечника, що призводить до значного збільшення кишкової проникності, пов'язаної з надлишковою клітинною експресією основних білків в епітеліальних клітинах ободової кишки [12].

Також примітними є дані про гендерні відмінності, пов'язані з регулюванням метаболічних процесів через TGR5. Так, відзначається значне підвищення маси тіла при дієті з високим вмістом жирів у TGR5-негативних жіночих особин [27, 38].

Біологічна роль активації TGR5 включає в себе великий спектр ефектів, серед яких можна виділити протизапальний, антиатерогенний, метаболічний, антисклерозуючий, а також участь у процесах канцерогенезу, проліферації й апоптозу, регуляції моторики шлунково-кишкового тракту.

Як матеріал для вивчення протизапальних ефектів активації TGR5 використовувалися моноцити людини [20]. Встановлено, що TGR5 експресуються на моноцитах у початковій стадії їх диференціювання в дендритні клітини, які виступають як регулятори набутого і природженого імунітету [19]. Отримані дані вказують на те, що TGR5 беруть участь у здійсненні раніше невідомої імуносупресивної дії ЖК на клітини імунної системи [8].

Відомо, що у відповідь на стимуляцію ліпополісахаридом (ЛПС) клітини Купфера синтезують низку прозапальних цитокінів [22]. Абсолютно протилежний ефект, що полягає в зниженні рівня таких прозапальних цитокінів, як

інтерлейкін-1 $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 і фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), спостерігається при активації TGR5 тієї ж локалізації. Важливо відмітити, що синтез прозапальних цитокінів впливає на вищу стимуляцію ЛПС у макрофагах TGR5-негативних мишей, ніж у TGR5-позитивних, що підтверджує роль активації TGR5 у зниженні запальної відповіді на грамнегативні бактерії [15].

Активну участь у розвитку запальних процесів також беруть TGR5, локалізовані в шлунково-кишковому тракті. Як уже згадувалося, TGR5-негативні миші мають аномальну морфологію епітелію товстої кишки зі зміненою молекулярною архітекtonікою епітеліальних щільних контактів, що призводить до збільшення проникності стінки кишечника і підвищення ризику розвитку важкого коліту.

Утворення атеросклеротичних бляшок пов'язано з місцевою запальною реакцією і ремоделюванням судин, що викликано відкладенням ліпідів плазми в інтимі артерій. Склад атеросклеротичної бляшки залежить від тісної взаємодії між ендотелієм і моноцитами. Синтезуючи прозапальні чинники, ендотелій індукує диференціювання моноцитів у макрофаги, тим самим полегшуючи накопичення ліпідів у цитоплазмі макрофагів і призводячи до формування пінистих макрофагів — основних учасників процесу атерогенезу. Антиатеросклеротична дія активації TGR5 насамперед проявляється зменшенням розміру атеросклеротичних бляшок. По-перше, це зумовлено зменшенням кількості ендотеліальних макрофагів, а по-друге, зниженням активності запального процесу всередині самої атеросклеротичної бляшки [30]. Слід зауважити, що більш виражений вплив на процес формування атеросклеротичних змін при активації TGR5 відзначається в TGR5-позитивних мишей, позбавлених рецепторів до ліпопротеїнів низької щільності (LDLR-негативні миші), тоді як у мишей LDLR/TGR5-негативних цей ефект менш помітний [30]. Крім того, в експериментальних дослідженнях на ендотеліальних клітинах активація TGR5 збільшує продукцію оксиду азоту (NO), який є однією з ключових антиатерогенних молекул [24].

Також є цікаві дані експериментальних досліджень про відмінність профілю ЖК у сироватці крові хворих із коронарним атеросклерозом і без нього. Так, при атеросклеротичному ураженні відзначається зниження концентрації літохолевої кислоти (ЛХК), одного з найбільш потужних активаторів TGR5. Цілком можливо, що неолік ЛХК може зменшувати протизапальну TGR5-сигналізацію на макрофаги. Однак дана концепція вимагає подальшого вивчення [13].

Наявні в цей час дані вказують на агонізм ЖК відносно TGR5 як ключового регулятора осно-

вного обміну [31, 32]. Watanabe і співавт. у спостереженнях на мишах встановили, що активація TGR5 збільшує витрату енергії і споживання кисню, тим самим запобігаючи ожирінню і знижуючи резистентність до інсуліну [42]. В адипоцитах бурої жирової тканини і міоцитах скелетних м'язів ЖК, взаємодіючи з TGR5, активують фермент йодтироніндейодиназу 2-го типу, яка бере участь у перетворенні неактивної форми  $T_4$  (тироніну) в активну —  $T_3$  (трийодтиронін), основний регулятор клітинного основного обміну [42].

Експериментальні дослідження також вказують на TGR5 як мішень для лікування цукрового діабету. Стимуляція TGR5 індукує секрецію глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) ентерохромозинними клітинами кишечника, у відповідь на що підвищується синтез інсуліну бета-клітинами підшлункової залози [37]. Підтвердженням тому стало клінічне дослідження на здорових добровольцях, яким у формі ректальних клізм вводили таурохолат натрію (агоніст TGR5), що призводило до швидкого збільшення концентрації циркулюючого ГПП-1 [14, 43]. Інший агоніст TGR5 — олеанолова кислота — підвищує толерантність до глюкози в мишей з ожирінням і цукровим діабетом [34].

Таким чином, вплив на TGR5 різної локалізації активує низку механізмів гомеостазу енергетичного обміну. Насамперед це дозволяє коригувати метаболізм глюкози та відкрити нові перспективи в лікуванні цукрового діабету та ожиріння.

Добре відомо, що ЖК беруть участь у процесі канцерогенезу товстої кишки [6]. Водночас при розвитку дуоденогастрального рефлюксу ЖК, потрапляючи в шлунок і стравохід, збільшують ризик виникнення карциноми стравоходу і шлунка [17, 31]. Активація TGR5 здатна індукувати метаплазію епітелію, яка спостерігається при такому передраковому процесі, як стравохід Барретта [17, 44]. Нещодавнє клінічне дослідження з вивчення виживання пацієнтів з аденокарциномою шлунка, проаналізоване за допомогою кривих Каплана — Мейєра, показало, що чим більша імунореактивність TGR5 у біоптатах аденокарциноми, тим гірше виживання [9]. Наведені дані свідчать про негативний вплив TGR5-опосередкованих механізмів на процеси канцерогенезу верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Водночас активація TGR5, локалізованих у гепатобіліарній системі, спричиняє протипухлинну дію відносно формування гепатоцелюлярної карциноми. Цей механізм зумовлений інгібуванням транскрипційного фактора STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), що регулює шляхи онкогенезу, які включають прогресію клітинного циклу пух-

лини, апоптоз, ангиогенез, метастазування [10]. Важливо також відмітити, що в TGR5-негативних мишей гепатоцелюлярна карцинома трапляється частіше, ніж у мишей дикого типу. Це також зумовлено процесами STAT3-фосфорилування, яке в TGR5-негативних мишей у 2 рази вище. Отримані експериментальні дані на мишах можуть знайти відображення і у вивченні канцерогенезу людини, адже хронічна активація STAT3-фосфорилування часто виявляється в пухлинних клітинах печінки людини [16].

Також встановлено, що ЖК спричиняють антиапоптотичну дію в холангіоцитах [28]. У синусоїдальних клітинах печінки активація TGR5 збільшує фосфорилування рецептора апоптозу CD95, тим самим запобігаючи CD95-залежному апоптозу синусоїдальних клітин [23].

Подальше вивчення протективної ролі TGR5, локалізованих у гепатобіліарній системі, являє собою перспективний напрямок із розробки ефективних методів боротьби з розвитком аденокарциноми печінки.

Хронічні холестатичні розлади вкрай важко переносяться хворими. Насамперед це стосується пацієнтів із первинним склерозуючим холангітом (ПСХ). Причиною свербіння є збільшення концентрації ЖК у плазмі і шкірі. У дослідженні на мишах встановлено, що ЖК, взаємодіючи з TGR5 нервових гангліїв задніх корінців, призводять до активації гастрин-релізінг пептидів, які синтезуються нейронами, що опосередковують розвиток свербіння. Певний інтерес становить той факт, що в мишей із надекспресією TGR5 розвивається спонтанний свербіж, тоді як у TGR5-негативних мишей свербіж розвивається рідше, ніж у мишей дикого типу після внутрішньошкірних ін'єкцій агоністів TGR5 [18].

Натепер найбільше вивчені терапевтичні ефекти урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). Насамперед це пов'язано з тим, що УДХК є єдиною нетоксичною серед ЖК, що зумовлено її гідрофільністю. За зростанням гідрофобних властивостей ЖК розташовуються в такому порядку: урсодезоксихолева < хенодесоксихолева < дезоксихолева < літохолева кислота. Цей порядок відображає токсичність ЖК, адже саме гідрофобні молекули, проникаючи в ліпідні шари мембран клітин і мітохондрій, викликають ушкодження клітин, включаючи апоптоз і некроз. УДХК конкурує з токсичними ЖК у процесі абсорбції в тонкій кишці і на мембрані гепатоцитів, тим самим надаючи захисну дію. Крім того, нещодавні дослідження підкреслили роль ЖК як сигнальних молекул, які модулюють їх власний біосинтез і регулюють низку метаболічних шляхів. Вплив УДХК на ендокринні рецептори зумовлює нормалізацію обміну холестерину, зниження інсулінорезистентності і маси тіла,

перешкоджає розвитку і прогресуванню атеросклерозу, а також зупиняє розвиток фіброзу і цирозу печінки.

УДХК — найбільш ефективний у лікуванні гепатобілярних (і не тільки) захворювань препарат, що має широку палітру впливів. УДХК справляє літолітичну, холеретичну, захисну, гепатопротекторну, антихолестатичну, антифібротичну, антиоксидантну, імуномодулюючу, про- й антиапоптотичну, гіпохолестеринемічну дію. УДХК — лікарський засіб із добрим профілем безпеки, практично не викликає побічних ефектів. УДХК застосовують для лікування жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) наприкінці 1970-х років, тому цілком обґрунтованим було прагнення «об'єднати зусилля» УДХК і статинів у боротьбі з жовчними каменями. У дослідженні при лікуванні хворих із ЖКХ протягом 6 міс. симвастатином (20 мг/добу) у поєднанні з УДХК (750 мг/добу) відбулося розчинення 20 каменів жовчного мішура діаметром 3 мм [35]. Комбінація ловастатину з УДХК викликала прискорення літолізу на 56% [35]. В експериментальній моделі холестеринових жовчних конкрементів введення ловастатину (3,3 мг/г) протягом 10 тижнів приводило до загального зниження літогенності та печінкової і міхурної жовчі на 79% порівняно з плацебо. Це, на думку авторів, доводить, що монотерапія ловастатином може сприяти розчиненню жовчних конкрементів у людей [3]. Однак з'явилися і критичні статті. Так, у рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні було доведено відсутність ефекту всіх показників літогенності жовчі (рівні холестерину, жовчних кислот, фосфоліпідів, індексу насичення жовчі холестерином і час нуклеації) *in vivo* при 3-тижневому прийманні 40 мг правастатину хворими на ЖКХ [33].

Н. Jaeger і співавт. [20] ілюструють, наскільки багатогранним є процес зміни літогенності жовчі. В ізольованій печінці щура, перфузованої протягом 7 днів 0,1% розчином правастатину, відзначено підвищення білярної секреції фосфоліпідів, але не секреції аполіпопротеїну А-I. Таким чином, фосфоліпіди сольобізують холестерин у жовчі, але аполіпопротеїн А-I є антинуклеарним фактором, і дисбаланс між цими показниками може призводити, навпаки, до збільшення літогенності жовчі.

За даними іншого рандомізованого дослідження, при 6-місячному прийманні симвастатину (20 мг/добу) у комбінації з УДХК (750 мг/добу) не було виявлено збільшення швидкості зникнення фрагментів каменів у пацієнтів із поодинокими холестериновими жовчними конкрементами після ударно-хвильової літотрипсії [25]. Ймовірно, такі суперечливі результати пояснюються протилежними даними про

вплив УДХК на активність ГМГ-КоА-редуктази. Одні автори вказують на підвищення активності ензиму [25], інші — свідчать про відсутність ефекту [5], треті дослідники наводять докази вірогідного (на 40%) зниження активності ГМГ-КоА-редуктази [2]. У пацієнтів із підвищеною активністю ГМГ-КоА-редуктази у відповідь на приймання УДХК цілком прогнозований мінімальний або навіть негативний ефект статинів на літогенність жовчі. Існують спроби комбінувати у хворих на ЖКХ статини з рослинними гепатопротекторами, наприклад із хофітолом [2].

Клінічні спостереження показують, що при призначенні статинів хворим з атерогенною дисліпідемією у зв'язку з вираженим при цьому цитолітичним синдромом необхідним є одночасне призначення препаратів УДХК. Це приводить до нормалізації біохімічних проб печінки і позитивної динаміки в структурі печінки за даними морфології. У дослідженні Л.А. Звенигородської і співавт. [1] початково в пацієнтів при біопсії печінки індекс гістологічної активності (ІГА) становив 8 (1-3-3-1), за висновком дослідження біоптату мав місце хронічний портальний і лобулярний гепатит низького ступеня активності, автоімунний холангіт. Використовувалось лікування препаратом УДХК у дозі 1 г/добу і симвастатином 10 мг/добу впродовж 5 місяців, у результаті при повторному дослідженні рівень ІГА становив 2 (0-0-1-1), а за висновком дослідження біоптату мав місце хронічний вогнищевий портальний гепатит мінімального ступеня активності. Таким чином, на тлі комбінованої терапії статинами та УДХК відзначено позитивну динаміку, яка полягає в переході дисліпідемії з IIb у менш атерогенний IIa ступінь. Також за даними контрольної біопсії печінки відзначені зменшення ІГА, нормалізація діаметра портальних трактів, зменшення їх фіброзу та інфільтрації лімфоцитами, відсутність перипортальних некрозів, гіперплазії ретикуло-ендотеліальної системи, зменшення ознак холестази [2]. У цілому автори доходять висновку про те, що при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП) у стадії неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) доцільним є приймання статинів у комбінації з УДХК [1]. Цей постулат підтверджений у роботі О.М. Коренієвої із співавт. [2]. Доведено, що вже 3-тижневе приймання УДХК вірогідно (на 36-39%) знижувало підвищений удвічі на тлі лікування статинами рівень сироваткових трансаміназ у хворих на метаболічний синдром і НАСГ. Порівняльний аналіз впливу симвастатину, УДХК і їх комбінації на ліпідний обмін показав значущі зміни показників ліпідного спектра [2]. При лікуванні комбінацією препаратів вже через 3 місяці виявлено вірогідно більше зниження рівнів загального холестерину, тригліцеридів

і холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) порівняно з групами хворих на метаболічний синдром і НАЖХП, які отримували симвастатин ( $p < 0,05$ ) або УДХК ( $p < 0,05$ ) у вигляді монотерапії [1]. Оскільки УДХК досить ефективно розчиняє депо холестерину в жовчному міхурі (жовчні конкременти), цілком логічно припустити подібний ефект УДХК і щодо холестеринових депо іншої локалізації — у стінці судини, у печінці тощо.

Проведено рандомізоване проспективне дослідження, що включало 48 пацієнтів із первинною або родинною гіперхолестеринемією, що не відповідали на лікування симвастатином або аторвастатином. Комбінація симвастатину (або аторвастатину) у дозі 20 мг/добу і УДХК у мінімальній дозі (1 капс./добу) протягом 4 місяців виявилася більш ефективною в зниженні вмісту ХС ЛПНЩ у сироватці крові порівняно з прийманням тільки відповідного статину в дозі 40 мг/добу ( $p < 0,01$  в обох випадках) [7]. Результати дослідження продемонстрували ефективність використання комбінованої терапії статинами в низьких дозах і УДХК у лікуванні пацієнтів із первинною або родинною ГХС, що спочатку не відповідали на лікування монотерапією статинами. Автор зазначив, що приєднання УДХК у мінімальній дозі дозволило знизити дозу статинів удвічі і досягти вираженого гіполіпідемічного ефекту [7]. В іншому дослідженні також доведено найбільший гіполіпідемічний ефект у хворих на ЖХХ на тлі комбінованої терапії правастатином і УДХК порівняно з монотерапією цими препаратами [7].

Патофізіологічні механізми серцевої недостатності не обмежуються лише недостатністю насосної функції серця, мають значення також виразні порушення стану м'язово-скелетної, нейроендокринної, імунної систем та нирок [5].

Ключовим аспектом хронічної серцевої недостатності (ХСН) є ендотеліальна дисфункція, яка впливає на виразність клінічних симптомів у хворих [5] і, таким чином, погіршує якість життя пацієнтів. Прозапальні цитокіни беруть участь у розвитку ендотеліальної дисфункції [25], впливають на прогресування захворювання і виснаження м'язової маси [40]. Найбільш значущим цитокіном у цьому аспекті є ФНП- $\alpha$ . Однак спроби клінічного застосування специфічних антитіл для блокування надлишкової продукції ФНП- $\alpha$  при ХСН були значною мірою невдалими [11, 25]. Одна з існуючих гіпотез розглядає активацію прозапальних цитокінів як наслідок зміни морфології стінки кишечника і його бар'єрної функції [33]. Таким чином, ліпополісахариди (ЛПС) — ендотоксини, що є компонентами клітинної стінки грамнегативних бактерій, які можуть потрапляти в кровотік через набряклу стін-

ку кишечника в періоди декомпенсації серцевої недостатності або просто внаслідок порушення морфології кишки [5]. Інгибування ЛПС може бути клінічно більш значущим, ніж терапія, спрямована на окремі цитокіни, що утворюються під час дії ЛПС [33]. Інтерес у цьому відношенні викликає УДХК — жовчна кислота, що використовується при лікуванні хворих на холестатичні захворювання печінки і, мабуть, здатна утворювати змішані міцели навколо ЛПС, приводячи до їх детоксикації [33]. УДХК є фізіологічним компонентом людської жовчі, яка використовувалася при холестатичних захворюваннях печінки, таких як первинний біліарний цироз [36]. Цей лікарський засіб продається з 1950-х рр. в Японії та із середини 1980-х рр. у західних країнах.

У дослідженні S. von Haehling та співавт. оцінювали вплив УДХК на функцію ендотелію та маркери запалення у хворих на ХСН. Проведено проспективне одноцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване перехресне дослідження УДХК у 17 пацієнтів чоловічої статі з клінічно стабільною ХСН (II/III функціонального класу за New York Heart Association (NYHA) з фракцією викиду лівого шлуночка  $< 45\%$ ). Пацієнти рандомізовано отримували лікування УДХК по 500 мг двічі на день протягом 4 тижнів і плацебо протягом ще 4 тижнів. Первинною кінцевою точкою дослідження був піковий постішемічний периферичний кровообіг у верхній кінцівці, оцінений за допомогою тензометричної плетизмографії. У результаті дослідження завершили 16 хворих. Усі хворі добре перенесли лікування УДХК. Порівняно із застосуванням плацебо лікування УДХК значуще покращувало піковий постішемічний кровотік у верхній кінцівці ( $+18\%$ ;  $p = 0,038$ ), також при лікуванні УДХК спостерігалася тенденція до поліпшення пікового постішемічного кровотоку нижньої кінцівки ( $+17\%$ ;  $p = 0,079$ ). У хворих поліпшувалася функція печінки: після лікування УДХК рівні  $\gamma$ -глутамілтрансферази, аспартаттрансамінази і розчинних рецепторів ФНП- $\alpha$  1-го типу були нижчими, ніж після застосування плацебо ( $p < 0,05$  для всіх порівнянь). Зміни результатів тесту з 6-хвилинною ходьбою і функціонального класу ХСН (NYHA) не виявлено; рівні ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 не змінилися або підвищилися при лікуванні УДХК порівняно з плацебо. Таким чином, зрозуміло, що лікування УДХК поліпшує периферичний кровообіг і пов'язане з позитивною динамікою рівнів маркерів функції печінки [12, 18, 35].

У цьому огляді автори намагались проаналізувати можливості використання УДХК у клініці внутрішніх хвороб. Безперечно, УДХК на сьогодні має широку доказову базу при терапії НАСГ, у тому числі при метаболічному синдро-

мі, з-поміж інших гепатопротекторних препаратів. Молекула УДХК представлена кількома препаратами різних виробників. Високоякісним представником препаратів УДХК із доведеною ефективністю є препарат Урсофальк, який виробляється в Німеччині на заводі Losan Pharma з якісної субстанції із застосуванням найсучасніших технологій. Це дозволяє забезпечити більш високу стабільність діючої речовини порівняно з іншими препаратами УДХК, що наочно і однозначно підтверджується терміном зберігання Урсофальку — 5 років. Відповідно, більш висока стабільність діючої речовини забезпечує більш високу клінічну ефективність препарату Урсофальк, надійний і тривалий клінічний ефект. Урсофальк є референтним препаратом УДХК в Євросоюзі. Це означає, що всі інші препарати УДХК для реєстрації зобов'язані надати дані про повну фармакологічну та клінічну еквівалентність Урсофальку. Переважна більшість досліджень із клінічної ефективності УДХК в Європі проводилися із застосуванням оригінального

німецького препарату Урсофальк починаючи з 1979 року. На сьогодні опубліковано понад 4 тисячі наукових робіт з Урсофальком. Це підтверджує високу якість препарату, і саме Урсофальк застосовується в більшості країн Євросоюзу. Наявність таблетованої форми Урсофальку по 500 мг № 100 та № 25 дозволяє підібрати дозу для пацієнтів із надлишковою вагою тіла, для пацієнтів, кому потрібно підвищувати дозу УДХК до 13-15 мг/кг маси тіла. Оскільки захворювання внутрішніх органів мають схильність до коморбідності, то лікування таких хворих вимагає особливої уваги, знань клінічної фармакології для призначення найбільш ефективних та безпечних схем лікування. Препарати УДХК мають теоретичне підґрунтя і доказову базу для застосування при багатьох нозологіях та їх сполученні. Ми широко використовуємо препарати УДХК як у хворих із біліарною патологією, так і при лікуванні метаболічних порушень у пацієнтів із кардіоваскулярною патологією, цукровим діабетом тощо.

### Список використаної літератури

1. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Черкашова Е.А., Ефремов Л.И. Стафиногий гепатит // Трудный пациент. — 2009. — Vol. (4-5). — P. 44-9.
2. Звенигородская Л.А., Мельникова Н.В. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: место гепатопротекторов // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. — 2009. — № 1. — С. 32-6.
3. Abedin M.Z., Narins S.C., Park E.H. et al. Lovastatin alters biliary lipid composition and dissolves gallstones: a long-term study in prairie dogs // Dig. Dis. Sci. — 2002. — Vol. 47 (10). — P. 2192-210.
4. Alemi F., Kwon E., Poole D.P. et al. The TGR5 receptor mediates bile acid-induced itch and analgesia // Journal of Clinical Investigation. — 2013. — Vol. 123. — P. 1513-30.
5. Anker S.D., von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview // Heart. — 2004. — Vol. 90. — P. 464-70.
6. Bernstein C., Holubec H., Bhattacharyya A.K. et al. Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid // Archives of Toxicology. — 2011. — Vol. 85. — P. 863-71.
7. Cabezas Gelabert R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial (in Spanish) // Rev. Clin. Esp. — 2004. — Vol. 204 (12). — P. 632-5.
8. Calmus Y., Guechot J., Podevin P. et al. Differential effects of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids on interleukin 1, interleukin 6 and tumor necrosis factor-alpha production by monocytes // Hepatology. — 1992. — Vol. 16. — P. 719-23.
9. Cao W., Tian W., Hong J. et al. Expression of bile acid receptor TGR5 in gastric adenocarcinoma // American Journal of Physiology — Gastrointestinal and Liver Physiology. — 2013. — Vol. 304. — P. G322-G327.
10. Chen W. — D., Yu D., Forman B.M. et al. The deficiency of G-protein-coupled bile acid receptor gpbar1 (TGR5) enhances chemically-induced liver carcinogenesis // Hepatology. — 2013. — Vol. 57 (2). — P. 656-66.
11. Chung E.S., Packer M., Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 3133-40.
12. Cipriani S., Mencarelli A., Chini M.G. et al. The bile acid receptor GPBAR-1 (TGR5) modulates integrity of intestinal barrier and immune response to experimental colitis // PLoS ONE. — 2011. — Vol. 6. — P. e25637.
13. Duboc H., Aelion H., Rainteau D. et al. Crosstalk between the hepatologist and the cardiologist: a future place for the lithocholic acid as a coronary atheroma risk factor? // Hepatology. — 2012. — Vol. 56. — P. 24-6.
14. Evans K.A., Budzik B.W., Ross S.A. et al. Discovery of 3-aryl-4-isoxazolecarboxamides as TGR5 receptor agonists // Journal of Medicinal Chemistry. — 2009. — Vol. 52. — P. 7962-5.
15. Fiorucci S., Mencarelli A., Palladino G., Cipriani S. Bile-acid-activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid-X-receptor in lipid and glucose disorders // Trends Pharmacol. Sci. — 2009. — Vol. 30. — P. 570-80.
16. He G., Yu G. — Y., Temkin V. et al. Hepatocyte IKKbeta/NF-kappaB inhibits tumor promotion and progression by preventing oxidative stress-driven STAT3 activation // Cancer Cells. — 2010. — Vol. 17. — P. 286-97.
17. Hong J., Behar J., Wands J. et al. Role of a novel bile acid receptor TGR5 in the development of esophageal adenocarcinoma // Gut. — 2010. — Vol. 59. — P. 170-80.
18. Hov J.R., Keitel V., Laerdahl J.K. et al. Mutational characterization of the bile acid receptor TGR5 in primary sclerosing cholangitis // PLoS ONE. — 2010. — Vol. 5. — P. e12403.

19. Ichikawa R., Takayama T., Yoneno K. et al. Bile acids induce monocyte differentiation toward interleukin-12 hypo-producing dendritic cells via a TGR5-dependent pathway // *Immunology*. — 2012. — Vol. 136. — P. 153-62.
20. Kawamata Y., Fujii R., Hosoya M. et al. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids // *Journal of Biological Chemistry*. — 2003. — Vol. 278. — P. 9435-40.
21. Keitel V., Donner M., Winandy S. et al. Expression and function of the bile acid receptor TGR5 in Kupffer cells // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2008. — Vol. 372. — P. 78-84.
22. Keitel V., Görg B., Bidmon H.J. et al. The bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) acts as a neurosteroid receptor in brain // *Glia*. — 2010. — Vol. 58. — P. 1794-805.
23. Keitel V., Reinehr R., Gatsios P. et al. The G-protein coupled bile salt receptor TGR5 is expressed in liver sinusoidal endothelial cells // *Hepatology*. — 2007. — Vol. 45. — P. 695-704.
24. Kida T., Tsubosaka Y., Hori M. et al. Bile acid receptor TGR5 agonism induces NO production and reduces monocyte adhesion in vascular endothelial cells // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2013. — Vol. 33. — P. 1663-9.
25. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M. et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109. — P. 1594-602.
26. Maruyama T., Miyamoto Y., Nakamura T. et al. Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR) // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2002. — Vol. 298. — P. 714-9.
27. Maruyama T., Tanaka K., Suzuki J. et al. Targeted disruption of G protein-coupled bile acid receptor 1 (Gpbar1/M-Bar) in mice // *Journal of Endocrinology*. — 2006. — Vol. 191. — P. 197-205.
28. Marzioni M., Ueno Y., Glaser S. et al. Cytoprotective effects of taurocholic acid feeding on the biliary tree after adrenergic denervation of the liver // *Liver International*. — 2007. — Vol. 27. — P. 558-68.
29. Müssig K., Staiger H., Machicao F. et al. Preliminary report: genetic variation within the GPBAR1 gene is not associated with metabolic traits in white subjects at an increased risk for type 2 diabetes mellitus // *Metabolism — Clinical and Experimental*. — 2009. — Vol. 58. — P. 1809-11.
30. Pols T.W.H., Nomura M., Harach T. et al. TGR5 activation inhibits atherosclerosis by reducing macrophage inflammation and lipid loading // *Cell Metabolism*. — 2011. — Vol. 14. — P. 747-57.
31. Pols T.W.H., Noriega L.G., Nomura M. et al. The bile acid membrane receptor TGR5: a valuable metabolic target // *Digestive Diseases*. — 2011. — Vol. 29. — P. 37-44.
32. Porez G., Prawitt J., Gross B., Staels B. Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease // *Journal of Lipid Research*. — 2012. — Vol. 53. — P. 1723-37.
33. Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A. et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 50. — P. 1561-69.
34. Sato H., Genet C., Strehle A. et al. Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea* // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2007. — Vol. 362. — P. 793-8.
35. von Haehling S., Schefold J.C., Jankowska E.A., Springer J., Vazir A., Kalra P.R., Sandek A., Fauler G., Stojakovic T., Trauner M., Ponikowski P., Volk H. — D., Doehner W., Coats A.J.S., Poole-Wilson P.A., Anker S.D. Ursodeoxycholic Acid in Patients With Chronic Heart Failure. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 59. — P. 585-92.
36. Talwalkar J.A., Lindor K.D. Primary biliary cirrhosis // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362. — P. 53-61.
37. Thomas C., Gioiello A., Noriega L. et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis // *Cell Metabolism*. — 2009. — Vol. 10. — P. 167-77.
38. Vassileva G., Hu W., Hoos L. et al. Gender-dependent effect of Gpbar1 genetic deletion on the metabolic profiles of diet-induced obese mice. *Journal of Endocrinology*. — 2010. — Vol. 205. — P. 225-32.
39. Vassileva G., Golovko A., Markowitz L. et al. Targeted deletion of Gpbar1 protects mice from cholesterol gallstone formation. *Biochemical Journal*. — 2006. — Vol. 398. — P. 423-30.
40. Von Haehling S., Morley J.E., Anker S.D. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. — 2010. — Vol. 1. — P. 129-33.
41. Von Haehling S., Anker S.D. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. — 2010. — Vol. 1. — P. 1-5.
42. Watanabe M., Houten S.M., Matak C. et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature*. — 2006. — Vol. 439. — P. 484-9.
43. Wu T., Bound M.J., Standfield S.D. et al. Effects of rectal administration of taurocholic acid on glucagonlike peptide-1 and peptide YY secretion in healthy humans. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. — 2013. — Vol. 15. — P. 474-7.
44. Yasuda H., Hirata S., Inoue K. et al. Involvement of membrane-type bile acid receptor M-BAR/TGR5 in bile acid-induced activation of epidermal growth factor receptor and mitogen-activated protein kinases in gastric carcinoma cells // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2007. — Vol. 354. — P. 154-9.

Надійшла до редакції 30.05.2018

#### PATHOGENETIC REASONS FOR USE OF URSODEOXYCHOLIC ACID IN CLINICAL PRACTICE

L.V. Zhuravlyova, Y.O. Shekhovtsova

##### Abstract

The article presents modern views on the use of ursodeoxycholic acid in clinical practice. TGR5 are G-protein-linked membrane bile acids receptors that widely express in tissues of animals and humans. Namely tissue localization of TGR5 determines biological effects of activation of these receptors. This review focuses on the role of TGR5 as a new pharmacological target for the treatment of patients with metabolic syndrome, diabetes, obesity, atherosclerosis, liver disease and cancer processes.

**Keywords:** ursodeoxycholic acid, TGR5, treatment of liver diseases, metabolic syndrome.