

# Влияние урсодезоксихолевой кислоты на липидный обмен: сквозь призму доказательных данных 2019 г.

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>3</sup>, П. Г. Фоменко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Медицинский центр «Медикап», г. Одесса,

<sup>2</sup>Центр здорового сердца, г. Харьков,

<sup>3</sup>Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

**Ключевые слова:** урсодезоксихолевая кислота, липидный спектр, холестерин, триглицериды, доказательная медицина

*Многие имели ванну. Но гениально ее принял только один.  
Владимир Колечицкий*

Относительно недавно (всего 66 лет назад) было сделано гениальное открытие — японский ученый Т. Kanasawa открыл метод синтеза урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), и всего 45 лет назад группа японских исследователей представила доказательства благотворного влияния синтезированного препарата на желчь — от ее десатурации до растворения мелких холестериновых конкрементов [12]. Так началось победное шествие УДХК по всему миру. За это время накоплена огромная доказательная база как экспериментальных, так и клинических исследований: согласно результатам поиска в электронной базе данных Pubmed, на протяжении 1980–2019 гг. эффективность и безопасность УДХК анализировалась в 229 рандомизированных контролируемых исследованиях и 34 метаанализах (по состоянию на декабрь 2019 г.). Она вошла в практические рекомендации различных международных и национальных медицинских обществ по лечению первичного билиарного холангита, внутрипеченочного холестаза беременных, желчнокаменной болезни. В настоящее время убедительно доказано, что УДХК обладает множеством разнообразных свойств — холеретическим, цитопротекторным, иммуномодулирующим, антиапоптотическим, литолитическим, гипохолестеринемическим — благодаря чему гордо носит звание препарата с плеiotропным действием. Множество имеющихся научных публикаций раскрывают многогранность гепатопротекторных свойств УДХК, мы же хотим посвятить эту статью гипополипидемической активности препарата.

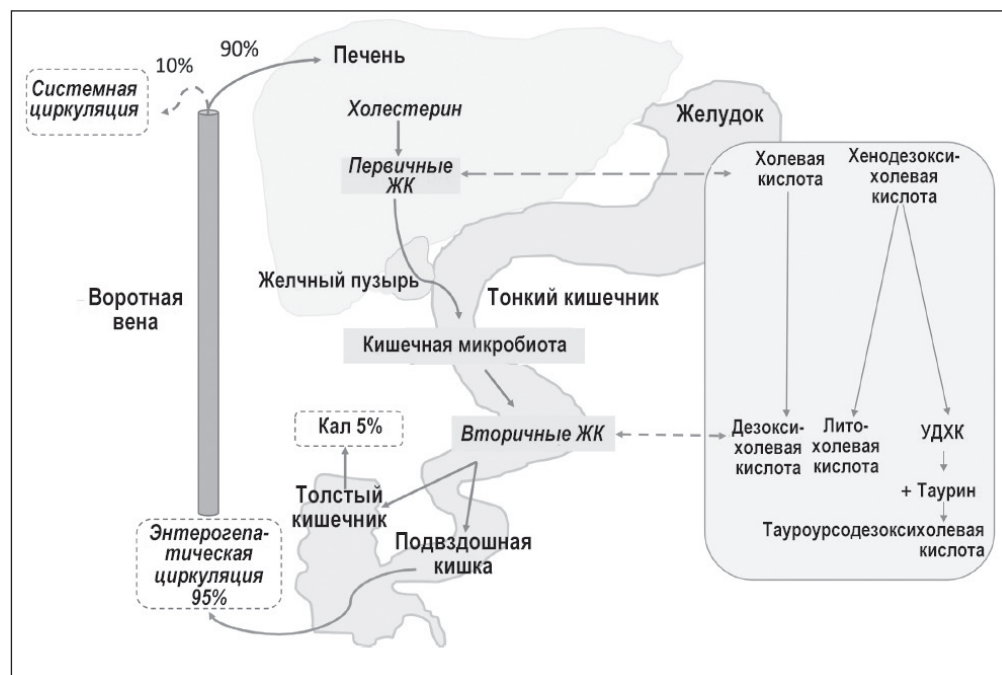
*Чтобы что-то узнать, нужно уже что-то знать*  
Станислав Лем

Следуя знаменитым словам известного польского писателя, прежде чем узнать новые данные доказательной медицины об УДХК, вспомним

особенности метаболизма желчных кислот (ЖК). ЖК синтезируются в печени и экскретируются в кишечник, где их основной функцией является участие в процессах эмульгирования, всасывания и переваривания липидов. ЖК принимают участие в регуляции синтеза холестерина (ХС), желчеобразования и желчевыделения; помимо этого они также модулируют различные метаболические процессы, в том числе метаболизм глюкозы в печени и апоптоз гепатоцитов [7].

ЖК являются основными составляющими желчи, большинство ЖК содержат 24 атома углерода и 5β-стероиды [7]. Первичные ЖК — холевая кислота (ХК) и хенодесоксихолевая кислота (ХДХК) — синтезируются из ХС в печени (рис. 1) по двум основным путям — классическому и альтернативному. Классический путь инициируется ферментом холестерин-7α-гидроксилазой (CYP7A1), активность которого регулируется фарнезоидным X-рецептором (FXR). Альтернативный путь может быть инициирован различными ферментами, которые экспрессируются вне печени [7].

ЖК транспортируются из гепатоцитов по желчным канальцам в желчный пузырь, где и хранятся в межпищеварительный период. После приема пищи, содержащей жиры и белки, ЖК выделяются из ЖП в двенадцатиперстную кишку. Именно здесь происходит синтез вторичных ЖК — кишечная микробиота модифицирует первичные ЖК в ходе реакций 7α-дегидроксилирования, деконъюгации, окисления, эпимеризации гидроксильных групп (рис. 1). Вторичные ЖК — дезоксихолевая кислота (ДХК) и литохолевая кислота (ЛХК) образуются в ходе дегидроксилирования ХК и ХДХК, соответственно. Эпимеризация гидроксильных групп ХДХК под влиянием гидроксистероиддегидрогеназы приводит к образованию третичной ЖК — УДХК.



**Рис. 1.** Схема синтеза и циркуляции желчных кислот (по A. Daruich et al., 2019) [4]. Первичные ЖК, ХК и ХДХК синтезируются в печени из ХС и накапливаются в желчном пузыре. После приема пищи ЖК поступают в тонкую кишку. Вторичные ЖК синтезируются кишечной микробиотой в ходе модификации первичных ЖК. ДХК образуется из ХК. ЛХК и УДХК образуются из ХДХК. Конъюгация таурина с УДХК приводит к образованию тауроурсодезоксихолевой кислоты. Около 95% ЖК реабсорбируются в подвздошной кишке, 5% выводятся из организма с калом. ЖК, абсорбированные энтероцитами, поступают в воротную вену, затем, с током крови — в печень для повторного использования (энтерогепатическая циркуляция). Лишь небольшая часть (10%) ЖК выходит из энтерогепатической циркуляции, попадая в системный кровоток.

Последующая ее конъюгация с таурином приводит к образованию тауроурсодезоксихолевой кислоты. Затем ЖК перенаправляются в печень через воротную вену (энтерогепатическая циркуляция, рис. 1), при этом 95% неконъюгированных ЖК реабсорбируется энтероцитами в ходе пассивной диффузии в тощей и толстой кишке, тогда как конъюгированные ЖК активно поглощаются в подвздошной кишке, главным образом при помощи апикального натрий-зависимого транспортера ЖК (ASBT) [1]. Остальные 5% неконъюгированных ЖК экскретируются с калом. Большинство ЖК, адсорбированных энтероцитами и секретированных в воротную вену, поступают в печень для рециркуляции. Менее 10% ЖК попадает в системную циркуляцию [6], в незначительном количестве они обнаруживаются в плазме крови, а также в спинномозговой жидкости [10].

Помимо своих детергентных свойств, ЖК являются сигнальными молекулами, способными активировать специальные рецепторы, например FXR, влияющий на метаболизм ЖК и липидов [2, 3]. Сигнальная функция ЖК обеспечивается и другими рецепторами клеточной мембраны [3], включая рецепторы витамина D (VDR) и прегнана X (PXR), глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы, конститутивный рецептор андростанов (CAR), рецептор, сопряженный с Такеда-G-белком (TGR5), интегрин  $\alpha 5\beta 1$

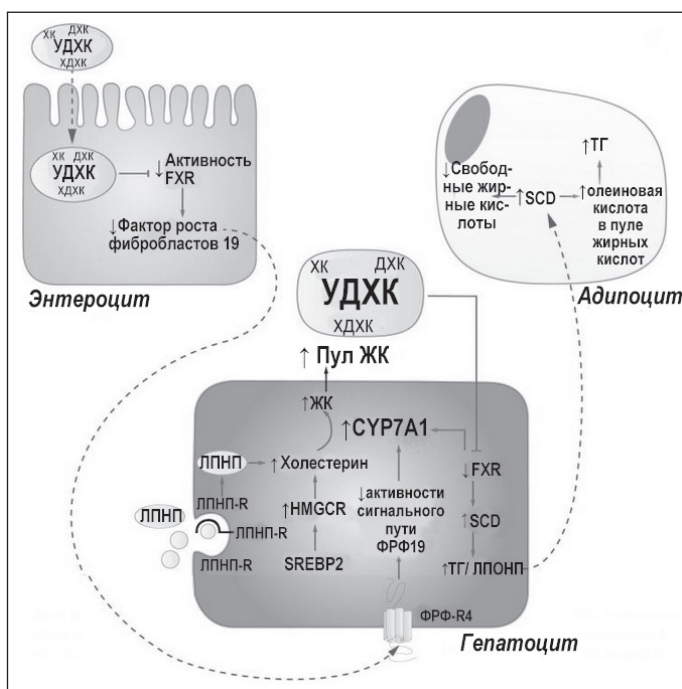
и сфингозин-1-фосфатный рецептор 2 (s1PR2). Наиболее изученными мембранными рецепторами ЖК являются FXR и TGR5, максимально экспрессирующиеся в кишечнике и печени; показано, что подавление активации этих рецепторов приводит к снижению образования ЖК в печени, усиленному синтезу ферментов, конъюгирующих их, уменьшению липогенеза, глюконеогенеза [4]. Доказано, что стимуляция FXR уменьшает триглицеридемию и уровень триглицеридов (ТГ) в печени посредством снижения экспрессии липогенных генов и их регуляторов, включая стерол-регулирующий белок 1с (SREBP1c), синтазу жирных кислот (FASN) [9]. И, наоборот, дефицит FXR у мышей приводит к значимой гипертриглицеридемии вследствие низкого уровня аполипопротеина С-II и высокого уровня аполипопротеина С-III [9]. Таким образом, активируя FXR и TGR5, ЖК регулируют не только собственный синтез и энтерогепатическую цирку-

ляцию, но и метаболизм ТГ, ХС, глюкозы и энергетический гомеостаз [4].

*Миллионы людей видели, как падают яблоки, но только Ньютон спросил почему.*  
Бернард Барух

Миллионы врачей назначали УДХК, но лишь немногие задумались о вероятной способности этой третичной ЖК влиять на метаболизм липидов. Первоначально разрозненные сообщения о снижении уровня ТГ, ХС у экспериментальных животных и больных, получавших УДХК, обусловили появление множества работ, в которых анализировалось влияние этой ЖК на гомеостаз ЖК и ХС, экспрессию транспортеров ЖК. Пожалуй, одним из самых значимых исследований, резюмировавшим результаты многих других трайлов, является работа, выполненная под руководством M. Mueller [9]. В этом рандомизированном контролируемом фармакодинамическом трайле изучали образцы сыворотки крови, печени и висцеральной белой жировой ткани (ВБЖТ), полученные у больных морбидным ожирением (n=40), принимавших УДХК (20 мг/кг/сут) на протяжении трех недель до проведения бариатрического хирургического вмешательства. Оказалось, что кратковременный прием УДХК стимулировал синтез ЖК посредством уменьшения уровня циркулирующего фактора роста фибробластов 19

и подавления активации FXR, что приводит к индукции холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы, ключевого фермента в синтезе ЖК *de novo*, опосредующего конверсию ХС в ЖК. Изменение образования ЖК и ХС на фоне приема УДХК сопровождалось активацией основного фермента синтеза ХС — 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА редуктазы (HMGCR). Под влиянием УДХК возрастала активность стеарил-КоА десатуразы (SCD) в ВБЖТ, что приводило к «переключению» метаболизма липидов в ВБЖТ на синтез менее токсичных мононенасыщенных жирных кислот, таких как олеиновая кислота (ОК) (рис. 2).



**Рис. 2.** Влияние УДХК на метаболизм липидов по M. Mueller et al., 2015 [9]. Кратковременная терапия УДХК угнетала активность FXR, усиливала синтез ЖК, увеличивала утилизацию ХС в печени, индуцировала синтез ХС *de novo*. Недостаточная активация FXR опосредовала SCD-индуцированный синтез ТГ в печени.

«Понимание механизмов активации SCD и цитопротекторного действия УДХК, препятствующего накоплению липотоксичных жирных кислот в ВБЖТ, может способствовать разработке новых терапевтических стратегий, основанных на применении ЖК, и расширению клинического применения УДХК», — резюмировали M. Mueller et al. [9].

*Новые открытия, не нашедшие себе применения, не обладают ценностью.*

Антонио Грамши

В отличие от ряда препаратов, не нашедших себе клинического применения и отозванных с фармацевтического рынка в связи с проблемами безопасности (цизаприд, грепафлоксацин, троглитазон и др.), открытие каждого нового свойства УДХК способствует усилению позиций этого лекарственного средства. Только в 2019 г. опубликованы результаты нескольких экспериментальных и клинических исследований, раскрывающих целесообразность использования УДХК с целью коррекции

метаболизма липидов. Ниже мы приводим данные некоторых из них.

Китайские исследователи, имитировавшие неалкогольную жировую болезнь печени в культуре человеческих клеток линии LO2 посредством введения ОК, показали, что избыток ОК способствует массивному накоплению жиров в LO2 клетках, 1,5-кратному увеличению концентрации ТГ, росту активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, соответственно, в 6, 11 и 2 раза по сравнению с контролем [5]. Введение УДХК сопровождалось снижением содержания липидов, АлАТ, аспартатаминотрансферазы и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы ( $p < 0,01$  во всех случаях) и некоторому уменьшению уровня ТГ. Экспозиция LO2 клеток в ОК приводила к возрастанию уровня белка, связывающего стеролрегулирующие элементы 1 (SREBP-1), в 2,5 раза ( $p < 0,01$ ), тогда как пребывание клеток в растворе УДХК ассоциировалось со снижением концентрации SREBP-1. Кроме того, УДХК восстанавливала уровень киназ АКТ и mTOR внутриклеточного сигнального пути АКТ/mTOR в LO2 клетках ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ , соответственно). Основываясь на полученных данных, ученые полагают, что УДХК улучшает метаболизм липидов за счет регуляции активности сигнального пути АКТ/mTOR, а воздействие на сигнальный путь АКТ/mTOR/SREBP-1 посредством УДХК может стать новой целью в лечении неалкогольной жировой болезни печени [5].

В другой экспериментальной работе, дизайн которой предполагал скормливание УДХК мышам, страдавшим ожирением, анализировали уровни ЖК, свободных жирных кислот в сыворотке, печени, эпидермисе, бурой жировой ткани [13]. Оказалось, что прием УДХК сопровождался достоверным ростом уровня ее конъюгатов (тауроурсодезоксихолевой кислоты, тауролитохолевой кислоты) и полиненасыщенных жирных кислот, снижением концентрации свободных жирных кислот. Исследователи пришли к выводу, что УДХК нивелирует метаболическую дисфункцию, поддерживая целесообразность ее назначения в подобных случаях [13].

Ярким примером изучения гипополипидемических свойств УДХК в клинических условиях может быть работа французских ученых, в которой приняли участие пациенты с синдромом короткого кишечника (СКК), находящиеся на парентеральном питании [8]. Известно, что СКК ассоциирован с выраженной дислипидемией (обусловленной снижением концентрации ЖК/мальабсорбцией) и патологией печени, индуцированной недостаточностью кишечника. Была проанализирована скорость фракционного синтеза ХС, ТГ у больных СКК, получавших УДХК (20 мг/кг/сут) на протяжении 4 месяцев. Оказалось, что прием УДХК способствовал снижению синтеза ХС (с  $0,31 \pm 0,12$  ммоль/л до  $0,24 \pm 0,11$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), падению фракционной скорости синтеза ХС (с  $31,6 \pm 4,7\%$  до  $26,4 \pm 4,7\%$ ;  $p = 0,06$ ) и фракционной скорости синтеза ТГ (с  $12,8 \pm 5,8\%$  до  $9,2 \pm 5,5\%$ ;  $p < 0,01$ ). Терапия УДХК также сопровождалась снижением уровня АлАТ

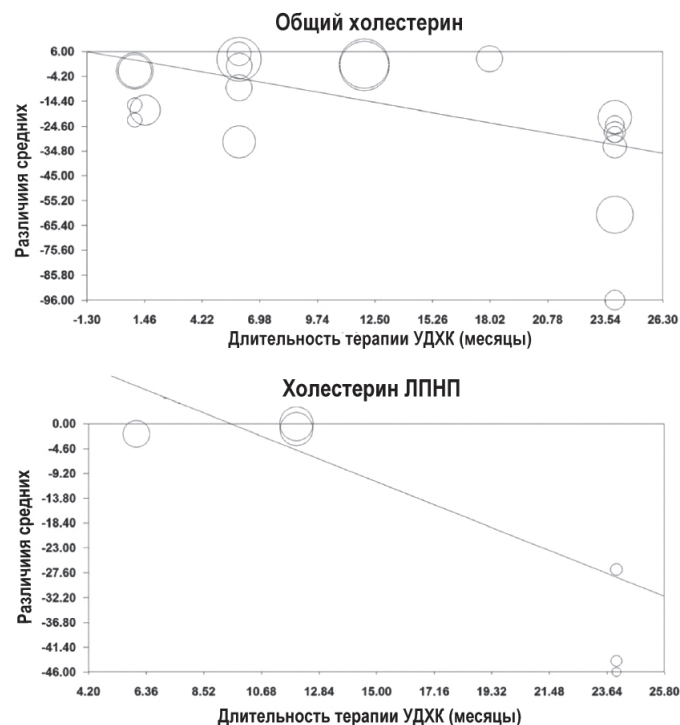


( $p < 0,05$ ), но не влияла на концентрацию ТГ. T. Mouillot et al. рекомендуют назначать УДХК пациентам с СКК для коррекции дислипидемии [8].

Вершиной доказательных данных, подтверждающих гиполипидемические свойства УДХК, стала публикация метаанализа 15 рандомизированных клинических исследований, в которых анализировалось влияние УДХК на метаболизм липидов [11]. Авторы зафиксировали достоверное снижение уровня общего ХС на фоне лечения УДХК (взвешенная разность средних (ВРС)  $-13,85$  мг/дл; 95% доверительный интервал (ДИ) от  $-21,45$  до  $-6,25$ ;  $p < 0,001$ ). При этом ученые отметили недостоверное снижение других показателей липидного обмена: ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (ВРС  $-6,66$  мг/дл; 95% ДИ от  $-13,99$  до  $0,67$ ;  $p = 0,075$ ), ТГ (ВРС  $-1,42$  мг/дл; 95% ДИ от  $-7,51$  до  $4,67$ ;  $p = 0,648$ ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ВРС  $-0,18$  мг/дл; 95% ДИ от  $-5,23$  до  $4,87$ ;  $p = 0,944$ ). В отдельной когорте больных — пациентов с первичным билиарным холангитом — прием УДХК сопровождался статистически значимым падением уровня общего ХС (ВРС  $-29,86$  мг/дл; 95% ДИ от  $-47,39$  до  $-12,33$ ;  $p = 0,001$ ) и ХС ЛПНП (ВРС  $-37,27$  мг/дл; 95% ДИ от  $-54,16$  до  $-20,38$ ;  $p < 0,001$ ) без достоверного изменения содержания ТГ (ВРС  $11,24$  мг/дл; 95% ДИ от  $-1,15$  до  $23,62$ ;  $p = 0,075$ ) и ХС ЛПНП (ВРС  $-3,27$  мг/дл; 95% ДИ от  $-8,75$  до  $2,22$ ;  $p = 0,243$ ). Проведя углубленный статистический анализ с использованием метода метарегрессии, ученые смогли констатировать достоверное снижение уровня общего ХС (наклон регрессии  $-1,51$ ;  $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП (наклон регрессии  $-1,97$ ;  $p = 0,001$ ), которое зависело от длительности терапии УДХК (рис. 3).

Таким образом, исследователи представили убедительные доказательные данные, подтверждающие способность УДХК нивелировать явления дислипидемии за счет уменьшения уровня общего ХС, ХС ЛПНП [11].

УДХК (известная также под торговым названием Урсоност, фирма-производитель Organosyn Life Sciences), препарат с плеiotропным действием,



**Рис. 3.** Влияние УДХК на основные показатели липидограммы (по L. Simental-Mendia et al., 2019 [11])

хорошо зарекомендовал себя в лечении различных заболеваний печени и желчевыводящих путей. Безупречная репутация безопасного цито- и гепатопротектора пополнилась результатами исследований *in vitro* и *in vivo*, подтверждающими способность УДХК (Урсоност) противостоять дислипидемии, нормализуя показатели липидного обмена. История изучения механизмов действия УДХК (Урсоност), начавшаяся с формирования представлений об этом препарате как антихолестатическом средстве, сопровождалась множественными открытиями, раскрывшими ее многочисленные дополнительные свойства, в том числе гиполипидемические. Вполне возможно, что дальнейший анализ ее свойств раскроет новые, пока неизведанные нюансы, ведь как сказал американский поэт и философ Ральф Уолдо Эмерсон: «Изобретения питают изобретения».

#### Література:

- Alrefai W., Gill R. Bile acid transporters: structure, function, regulation and pathophysiological implications. *Pharm. Res.* 2007. No 24. P. 1803–1823.
- Amaral J., Viana R., Ramalho R. et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J. Lipid Res.* 2009. No 50. P. 1721–1734.
- Copple B., Li T. Pharmacology of bile acid receptors: Evolution of bile acids from simple detergents to complex signaling molecules. *Pharmacol Res.* 2016. No 104. P. 9–21.
- Daruich A., Picard E., Boatright J., Behar-Cohen F. Review: The bile acids urso- and tauroursodeoxycholic acid as neuroprotective therapies in retinal disease. *Molecular Vision.* 2019. No 25. P. 610–624.
- Hu J., Hong W., Yao K. et al. Ursodeoxycholic acid ameliorates hepatic lipid metabolism in LO2 cells by regulating the AKT/mTOR/SREBP-1 signaling pathway. *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25. No 12. P. 1492–1501.
- Mertens K., Kalsbeek A., Soeters M., Eggink H. Bile acid signaling pathways from the enterohepatic circulation to the central nervous system. *Front Neurosci.* 2017. No 11. P. 617.
- Monte M., Marin J., Antelo A., Vazquez-Tato J. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J. Gastroenterol.* 2009. No 15. P. 804–816.
- Mouillot T., Beylot M., Drai J. et al. Effect of bile acid supplementation on endogenous lipid synthesis in patients with short bowel syndrome: a pilot study. *Clinical Nutrition.* 2019. Article in press.

9. Mueller M., Thorell A., Claudel T. et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *Journal of Hepatology*. 2015. Vol. 62. P. 1398–1404.
10. Reinicke M., Schröter J., Müller-Klieser D. et al. Free oxysterols and bile acids including conjugates — Simultaneous quantification in human plasma and cerebrospinal fluid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta*. 2018. No 1037. P. 245–255.
11. Simental-Mendía L., Simental-Mendía M., Sánchez-García A. et al. Impact of ursodeoxycholic acid on

circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids in Health and Disease*. 2019. No 18. P. 88.

12. Tonin F., Arends I. W. C. E. Latest development in the synthesis of ursodeoxycholic acid (UDCA): a critical review. *Beilstein J. Org. Chem.* 2018. No 14. P. 470–483.
13. Zhang Y., Zheng X., Huang F. et al. Ursodeoxycholic acid alters bile acid and fatty acid profiles in a mouse model of diet-induced obesity. *Front. Pharmacol.* 2019. No 10. P. 842.

УДК 612.015.32 : [577.1 : 547.932] : 001.891.3 «2019»  
doi: 10.33149/vkp.2020.01.11

### **RU Влияние урсодезоксихолевой кислоты на липидный обмен: сквозь призму доказательных данных 2019 г.**

**Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>,  
Г. М. Лукашевич<sup>3</sup>, П. Г. Фоменко<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Медицинский центр «Медикап», г. Одесса,

<sup>2</sup>Центр здорового сердца, г. Харьков,

<sup>3</sup>Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

**Ключевые слова:** урсодезоксихолевая кислота, липидный спектр, холестерин, триглицериды, доказательная медицина

После открытия метода синтеза урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и публикации доказательств, подтверждающих ее способность уменьшать литогенные свойства желчи, началось активное клиническое применение УДХК во всем мире. Этот препарат, обладающий плеiotропным действием (холеретическим, цитопротекторным, иммуномодулирующим, антиапоптотическим, литолитическим, гипохолестеринемическим), доказал свою эффективность в лечении различных заболеваний: первичного билиарного холангита, внутрипеченочного холестаза беременных, желчнокаменной болезни.

Будучи третичной желчной кислотой, УДХК стимулирует синтез желчных кислот посредством уменьшения уровня циркулирующего фактора роста фибробластов 19 и подавления активации фарнезоидного X-рецептора (FXR), что приводит к индукции холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы, ключевого фермента в синтезе желчных кислот *de novo*, опосредующего конверсию холестерина (ХС) в желчные кислоты. Изменение образования желчных кислот и ХС на фоне приема УДХК сопровождается активацией основного фермента синтеза ХС — 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА редуктазы (HMGCR). Под влиянием УДХК возрастает активность стеарил-КоА десатуразы (SCD) в висцеральной белой жировой ткани. По данным исследований 2019 г., УДХК улучшает метаболизм липидов за счет регуляции активности сигнального пути АКТ/mTOR, снижает синтез ХС, уменьшает фракционную скорость синтеза ХС и фракционную скорость синтеза триглицеридов. Доказано, что прием УДХК сопровождается снижением уровня общего ХС и ХС липопротеинов низкой плотности.

УДК 612.015.32 : [577.1 : 547.932] : 001.891.3 «2019»  
doi: 10.33149/vkp.2020.01.11

### **UA Вплив урсодезоксихолевої кислоти на ліпідний обмін: крізь призму доказових даних 2019 р.**

**Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляєва<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>,  
Г. М. Лукашевич<sup>3</sup>, П. Г. Фоменко<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Медичний центр «Медикап», м. Одеса,

<sup>2</sup>Центр здорового серця, м. Харків,

<sup>3</sup>Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

**Ключові слова:** урсодезоксихолева кислота, ліпідний спектр, холестерин, тригліцериди, доказова медицина

Після відкриття методу синтезу урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) і публікації доказів, що підтверджують її здатність зменшувати літогенні властивості жовчі, почалося активне клінічне застосування УДХК у всьому світі. Цей препарат, який володіє плеiotропною дією (холеретичною, цитопротекторною, імунотропною, антиапоптотичною, літолтичною, гіпохолестеринемічною), довів свою ефективність у лікуванні різних захворювань: первинного біліарного холангіту, внутрішньопечінкового холестаза вагітних, жовчнокам'яної хвороби.

Будучи третинною жовчною кислотою, УДХК стимулює синтез жовчних кислот за допомогою зменшення рівня циркулюючого фактору росту фібробластів 19 і блокування активації фарнезоїдного X-рецептора (FXR), що приводить до індуції холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилази, ключевого ферменту в синтезі жовчних кислот *de novo*, сприяючого конверсії холестерину (ХС) в жовчні кислоти. Зміна синтезу жовчних кислот і ХС на тлі прийому УДХК супроводжується активацією основного ферменту синтезу ХС — 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА редуктази (HMGCR). Під впливом УДХК зростає активність стеарил-КоА десатурази (SCD) у висцеральній білій жировій тканині. За даними досліджень 2019 р., УДХК покращує метаболізм ліпідів за рахунок регуляції активності сигнального шляху АКТ/mTOR, знижує синтез ХС, скорочує фракційну швидкість синтезу ХС і фракційну швидкість синтезу тригліцеридів. Доведено, що прийом УДХК супроводжується зниженням рівня загального ХС і ХС ліпопротеїнів низької щільності.

## EN Effect of ursodeoxycholic acid on lipid metabolism: through the prism of evidence from 2019

**N. B. Gubergits<sup>1</sup>, N.V. Byelyayeva<sup>1</sup>, T. L. Mozhyna<sup>2</sup>,  
G. M. Lukashevich<sup>3</sup>, P. G. Fomenko<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Medical Center «Medikap», Odessa,

<sup>2</sup>Healthy Heart Center, Kharkiv,

<sup>3</sup>Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

**Key words:** ursodeoxycholic acid, lipid spectrum, cholesterol, triglycerides, evidence-based medicine

After the discovery of the method of ursodeoxycholic acid's (UDCA) synthesis and the publication of evidence confirming its ability to reduce the lithogenic properties of bile, active clinical use of UDCA began in the world. This drug, which has pleiotropic effect (choleretic, cytoprotective, immunomodulatory, antiapoptotic, litholytic, hypocholesterolemic), has proven its effectiveness in the treatment various diseases: primary biliary cholangitis,

intrahepatic cholestasis of pregnancy, gallstone disease. Being a tertiary bile acid, UDCA stimulates bile acid synthesis by reducing the circulating fibroblast growth factor 19 and inhibiting the activation of the farnesoid X-receptor (FXR), which leads to the induction of cholesterol-7 $\alpha$ -hydroxylase, a key enzyme in the synthesis of bile acid de novo, mediating the conversion of cholesterol into bile acids. Changes in the formation of bile acids and cholesterol while taking UDCA intake is accompanied by activation of the main enzyme of cholesterol synthesis — 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR). Under the influence of UDCA the activity of stearoyl-CoA desaturase (SCD) in visceral white adipose tissue increases. According to studies conducted in 2019, UDCA improves lipid metabolism by regulating the activity of the ACT/mTOR signaling pathway, reduces the synthesis of cholesterol, decreases the fractional synthesis rate of cholesterol and the fractional synthesis rate of triglycerides. It has been proved that UDCA is accompanied by a decrease in the level of total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol.