

Желчные кислоты, неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы: связанные урсодезоксихолевой кислотой?

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Т. Л. Можина²

¹Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

²Центр здорового сердца, Харьков, Украина

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, метаболический синдром, желчные кислоты, урсодезоксихолевая кислота

Печень и поджелудочная железа (ПЖ) — два, казалось бы, абсолютно непохожих органа пищеварительной системы тесно взаимосвязаны друг с другом, и некоторые заболевания сказываются на состоянии этих органов, в том числе метаболический синдром (МС). Помимо широко известных «кардиологических» проявлений, МС имеет «гастроэнтерологические» составляющие — неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольную жировую болезнь ПЖ (НАЖБПЖ). Эти нозологические формы объединяет сходство патофизиологических процессов и естественного течения: инициальная жировая инфильтрация (стеатоз печени, ПЖ) носит прогрессирующий характер и трансформируется в активный воспалительный процесс (неалкогольный стеатогепатит и стеатопанкреатит) с последующим формированием фиброзной ткани (фиброз и цирроз печени, фиброз ПЖ) и злокачественной малигнизацией (гепатоцеллюлярная карцинома, рак ПЖ) [2, 6, 20, 32, 35]. Поразительное сходство НАЖБП и НАЖБПЖ подчеркивает частое одновременное или последовательное развитие обеих патологий, ведь сочетанное течение НАЖБП и НАЖБПЖ наблюдают в 50–80% случаев [6, 20, 32, 35], что повлекло за собой появление постулата о необходимости проведения диагностического поиска не только НАЖБП, но и НАЖБПЖ при обнаружении признаков МС, на фоне которого развивается стеатоз печени и ПЖ [6, 33, 43].

Объединяют НАЖБП и НАЖБПЖ не только сходство патогенетических механизмов, естественного течения, клинических проявлений, но и отсутствие четких стандартов, определяющих лечебную тактику. Одной из связующих нитей, соединяющих «сердца» НАЖБП и НАЖБПЖ, являются желчные кислоты (ЖК).

НАЖБП и НАЖБПЖ: «скованные одной цепью»

К сожалению, патогенетические особенности возникновения и прогрессирования НАЖБП

и НАЖБПЖ изучены недостаточно полно. Исторически сложилось так, что в поле зрения врачей сначала попала НАЖБП, и только со временем, по мере расширения знаний о естественном течении этой патологии и МС, сформулированы первые представления о НАЖБПЖ. В настоящее время высказываются мнения о тесной связи указанных нозологических форм, при этом большое внимание уделяется оси «тонкая кишка — печень/ПЖ — жировая ткань» [20, 32, 35]. Среди множества теорий, объясняющих развитие как НАЖБП, так и НАЖБПЖ, выделяется гипотеза, основанная на изменениях метаболизма липидов, способствующих накоплению жира в гепатоцитах и строме ПЖ, активации окислительного процесса, повреждению клеток, формированию фиброза [2, 6, 20, 32, 35]. В рамках этой теории большое внимание уделяется адипоцитам, способным высвобождать цитокины, активирующие процессы воспаления и фиброгенеза в печени и ПЖ, способствующие развитию инсулинорезистентности (ИР). Еще одним мощным фактором, создающим условия для появления и формирования ИР, является нарушение метаболизма ЖК. Неконъюгированные ЖК признаны токсичными для организма, поэтому рост концентрации вторичных ЖК рассматривается как один из «толчков» для активации, усиления воспалительного процесса и прогрессирования НАЖБП и/или НАЖБПЖ [34].

От особенностей синтеза к нюансам транспорта ЖК

Известно, что биосинтез ЖК в печени осуществляется по двум путям: классическому и альтернативному. Благодаря классическому варианту образуется 75% ЖК, основной вехой на нем является синтез 7 α -гидроксистерина при помощи фермента 7 α -гидроксилазы (CYP7A1), который имеется только в печени, а конечным продуктом — образование такой первичной ЖК, как холевая кислота (ХК) [11]. Первый шаг на альтернативном пути синтеза ЖК опосредуется другим ферментом — митохондриальным

ферментом 27-гидроксилазой (CYP27A1), широко экспрессирующейся в различных тканях организма и обнаруживаемой даже в макрофагах [11]. Итогом множественных преобразований является появление другой первичной ЖК — хенодезоксихолевой кислоты (ХДХК).

ХК и ХДХК впоследствии конъюгируются с глицином либо таурином и поступают в желчные капилляры при помощи двух транспортных белков — экспортирующей помпы ЖК (bile salt export pump, BSEP) и белка множественной лекарственной резистентности (MRP). ЖК приобретают способность образовывать комплексы с другими веществами (холестерином, фосфолипидами, водой) и в составе желчи накапливаются в желчном пузыре до приема пищи. В ответ на поступление химуса и активирующие влияния холецистокинина ЖК вместе с желчью выводятся в двенадцатиперстную кишку, где в их присутствии начинаются процессы эмульгирования липидов, всасывания жиров и жирорастворимых витаминов. Небольшое количество ЖК поступает в толстую кишку, где под воздействием микробиоты они подвергаются дегидроксилированию или деконъюгации с образованием вторичных ЖК: дезоксихолевой кислоты (ДХК) и литохолевой кислоты (ЛХК). ЛХК нерастворима и экскретируется из организма с калом, тогда как ДХК реабсорбируется и подвергается энтерогепатической рециркуляции вместе с основным пулом (95%) ЖК. Модификация вторичных ЖК кишечной микробиотой или гепатоцитами приводит к образованию третичных ЖК — сульфатолохолевой и урсодезоксихолевой (УДХК) кислот, с последней связывают большие надежды в лечении НАЖБП и НАЖБПЖ. Залогом эффективной энтерогепатической циркуляции является наличие специальных транспортеров, в частности апикального натрий-зависимого транспортера ЖК (ASBT) [11].

ЖК и НАЖБП: тесные взаимосвязи

В ряде публикаций подчеркивается, что НАЖБП развивается на фоне выраженного дисбаланса между путями синтеза ЖК с выраженным преобладанием альтернативного способа их образования [34, 46]. Такие изменения ассоциируются с уменьшением количества желчи, ее внутрипеченочным накоплением, что в сочетании с изменением свойств желчи способствует поражению ткани печени [13]. При стеатозе печени и неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) констатируют также изменение общего количества и спектра ЖК [4]. НАСГ протекает с возрастанием постпрандиального выброса ЖК, что делает таких больных чувствительными к повреждающему действию вторичных ЖК (посредством бактериального воздействия в толстой кишке) [8, 15, 22].

Изменение уровня экспрессии транспортеров ЖК, как в печени, так и в кишечнике, создает условия для возникновения НАЖБП. BSEP является основным транспортером ЖК из гепатоцитов в билиарную систему [37]. Относительно недавно доказано, что уровень экспрессии BSEP при НАЖБП уменьшается, при этом степень снижения его экспрессии достоверно коррелирует с тяжестью заболевания [30]. На фоне возрастания индекса массы

тела увеличивается синтез и сывороточные концентрации ЖК, усиливаются процессы 12α -гидроксилирования, угнетается активность BSEP ($r=-0,48$; $p=0,001$) и ASBT ($r=-0,37$; $p=0,02$) [12].

Фарнезопидный рецептор X — типичный лиганд для ЖК

Регуляция ЖК происходит преимущественно посредством активации ядерных рецепторов, таких как фарнезопидный рецептор X (FXR), G-белковый рецептор (TGR5), прегнан рецептор X (PXR) и рецептор витамина D (VDR) [11]. Большинство ЖК связываются с FXR, который играет важную роль в метаболизме не только ЖК, но также глюкозы и липидов [11, 24, 34, 46]. FXR экспрессируется в различных тканях и органах, наиболее высокие уровни экспрессии зафиксированы в печени, подвздошной кишке, почках, ПЖ и надпочечниках.

Основной функцией FXR является контроль синтеза и энтерогепатической циркуляции ЖК [11, 34]. FXR влияет на гомеостаз липидов в печени посредством малого гетеродимерного партнера (SHP), который уменьшает экспрессию белка, связывающего стерол-регулирующие элементы-1 (SREBP1). Последний также регулирует экспрессию рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом PPAR- α (регулятором метаболизма триглицеридов (ТГ), который может индуцировать β -окисление жирных кислот). Именно после открытия FXR ЖК перестали рассматриваться исключительно как поверхностно-активные вещества пищеварительного тракта. Теперь убедительно доказано, что ЖК, естественные лиганды FXR, принимают участие в контроле уровня жиров, глюкозы, энергетическом метаболизме (рис. 1).

Такое многообразие благоприятных эффектов, развивающихся при активации FXR, послужило основанием для поиска и разработки агонистов этого рецептора. Предполагается, что усиление экспрессии FXR окажет благоприятное действие при НАЖБП и, вероятно, при НАЖБПЖ, позволив значительно минимизировать последствия вялотекущего воспалительного процесса и ускорить процесс выздоровления.

УДХК при НАЖБП и НАЖБПЖ: связанные одной целью

Среди множества средств, обладающих способностью активировать FXR, стоит обратить пристальное внимание на один из естественных лигандов этого рецептора — УДХК, которая является селективным агонистом FXR. УДХК обладает целым рядом важных свойств: антихолестатическим, антиапоптотическим, антиоксидантным, цитопротекторным, антифибротическим, гипохолестеринемическим, иммуномодулирующим, гепатопротекторным, которые могут иметь большое значение в лечении НАЖБП/НАЖБПЖ.

УДХК при НАЖБП

Целесообразность назначения УДХК при НАЖБП анализируется уже на протяжении нескольких десятилетий. В одном из первых метаанализов, представленном еще в 2013 г., подтверждена способность УДХК нормализовать активность функциональных проб печени у больных НАСГ [45].

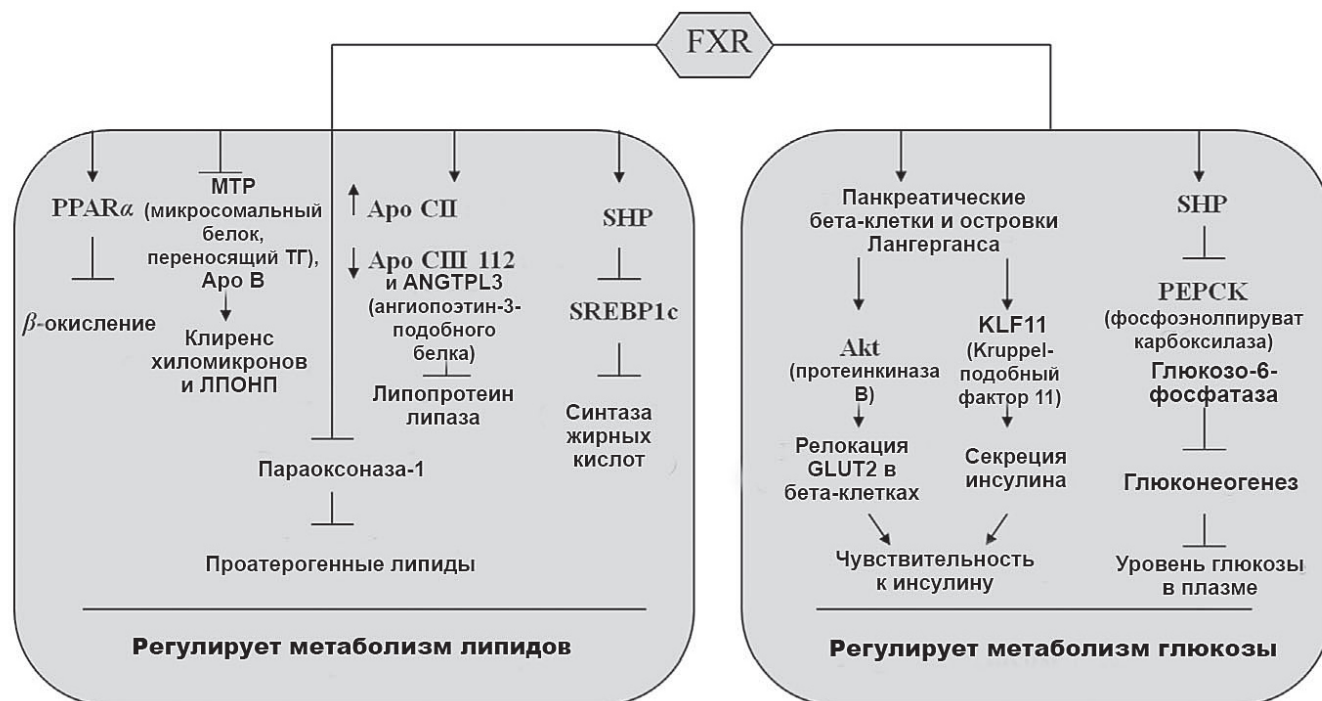


Рис. 1. Роль FXR в регуляции метаболизма глюкозы и липидов (по L. Ding et al., 2015 [5]).

Активация FXR желчными кислотами или синтетическими агонистами приводит к падению уровня триглицеридов (ТГ) в плазме крови посредством снижения экспрессии SREBP-1с преимущественно в гепатоцитах. Активация FXR также увеличивает экспрессию аполипопротеина Аро СII и снижает экспрессию Аро СIII и ANGPTL3, что приводит к стимуляции активности липопротеинлипазы. FXR опосредует угнетение параоксоназы-1 для инактивации проатерогенных липидов, усиливает бета-окисление жирных кислот и улучшает клиренс ЛПОНП и хиломикронов. С другой стороны, активация FXR в бета-клетках усиливает Akt фосфорилирование и содействует транслокации GLUT2 на апикальной мембране, увеличивая поглощение глюкозы. FXR-KLF11 сигнальный путь играет значимую роль в регуляции транскрипции и секреции инсулина. FXR-SHP отрицательный регуляторный каскад способен влиять на глюконеогенез в печени.

Метаболизм липидов. Благоприятное влияние УДХК на метаболизм липидов зафиксировано в целом ряде работ. Наблюдая за состоянием больных морбидным ожирением и НАЖБП (n=40), которые принимали УДХК в дозе 20 мг/сут на протяжении трех недель до выполнения бариатрического вмешательства, M. Mueller et al. констатировали усиление синтеза ЖК посредством уменьшения активности циркулирующего фактора роста фибробластов 19 и активации FXR, что привело к индукции холестерин-7 α -гидроксилазы (классического пути биосинтеза ЖК) [29].

Улучшение метаболизма липидов в печени на фоне приема УДХК подтверждают современные экспериментальные исследования, проведенные в культуре тканей. В одной из таких работ, выполненных под руководством J. Hu, данный факт исследователи объясняют способностью этой ЖК влиять на AKT/mTOR/SREBP-1 сигнальный путь, уменьшая активацию AKT, mTOR и экспрессию SREBP-1 [14].

В другом экспериментальном исследовании анализировались механизмы антилипидогенного и гепатопротекторного действия УДХК у мышей, страдающих ожирением [3]. Авторы доказали, что прием УДХК способствовал достоверному уменьшению количества липидных капель в печени лабораторных животных, содержанию свободных жирных кислот и ТГ. Данный факт ученые объяснили усилением активности энергетического обмена в печени, биогенеза митохондрий и инкорпорацией метаболизма ЖК (Abca1, BSEP, FGFR4, TGR5). Основываясь на полученных данных, исследователи констатировали:

«УДХК может быть новым эффективным терапевтическим средством для лечения ожирения» [3].

Подобные результаты получены в клинических исследованиях. В одной из таких работ анализировали влияние терапии УДХК на состояние печени у больных с синдромом короткого кишечника, течение которого сопровождается развитием дислипидемии и вторичным стеатозом печени, формирующимся на фоне недостаточности тонкой кишки [27]. Оказалось, что длительный прием УДХК в дозе 20 мг/кг/сут на протяжении 4 месяцев позволил снизить активность синтеза ХС (p<0,05), уменьшить фракционную скорость синтеза ХС (p=0,06) и ТГ (p<0,01) в печени.

Доказана способность УДХК ингибировать процессы пролиферации и дифференцировки подкожных адипоцитов человека [25]. Проанализировав состояние образцов абдоминальной и ягодичной жировой ткани, полученных у 10 женщин в период пременопаузы, страдавших ожирением (индекс массы тела превышал 32 кг/м²), исследователи подтвердили наличие у УДХК выраженных антипролиферативных и антиадипогенных свойств по сравнению с тауродезоксихолевой кислотой [25].

Углеводный обмен и ИР. Положительные изменения уровня гликемии, ИР на фоне приема УДХК зафиксированы в целом ряде исследований. Уменьшение выраженности ИР у мышей линии KK-A(y), страдавших сахарным диабетом (СД) 2-го типа, стеатозом печени, получавших с пищей большое количество жиров, отметили T. Tsuchida et al. [40].

Относительно недавно японские ученые под руководством К. Shima [36] представили доказательства способности УДХК влиять на секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Основным физиологическим эффектом ГПП-1 является стимуляция секреции и синтеза инсулина β -клетками ПЖ. В рассматриваемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) приняли участие больные СД 2-го типа с сопутствующей НАЖБП ($n=16$). Пациентов поровну разделили на две группы; участникам первой группы рекомендовали сначала принимать только УДХК (900 мг/сут на протяжении 12 недель) с последующим добавлением ситаглиптина (50 мг/сут в течение последующих 12 недель). Представители второй группы исходно получали монотерапию ситаглиптином (50 мг/сут) на протяжении 12 недель с последующим включением в схему лечения УДХК (900 мг/сут) в течение 12 недель ($n=8$). В подгруппе больных, первоначально принимавших УДХК, исследователи отметили достоверное снижение массы тела и уровня гликозилированного гемоглобина. Монотерапия УДХК ассоциировалась с активацией ранней фазы секреции ГПП-1 (увеличение площади под кривой на 0–30 мин после приема жидкой пищи с $115,4 \pm 47,2$ до $221,9 \pm 48,9$ пмоль \times мин/л; $p < 0,01$) [36].

Учитывая неблагоприятное влияние НАЖБП, МС, ожирения на состояние сердечно-сосудистой системы, большое внимание уделяется торможению прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и нормализации артериального давления (АД) у таких больных. Ведь повышение уровня АД можно рассматривать с позиции формирования системной ИР. В одной из экспериментальных работ отмечены гипотензивные свойства УДХК [1]. Лабораторным животным с выраженной ИР скормливали УДХК (70 мг/кг/сут) или кандесартан (3 мг/кг/сут) на протяжении 4 недель. Спустя один месяц терапии оказалось, что систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД у подопытных мышей соответствовало таковому у контрольных животных, получавших с пищей минимальное количество жиров. Спустя 4 недели в группе кандесартана уровни САД и ДАД достоверно снизились, в отличие от группы УДХК, где эти показатели не претерпели значимых изменений. Однако дополнительное скормливание УДХК на протяжении последующих 24 недель сопровождалось снижением уровня САД, причем гипотензивное действие этой ЖК оказалось сопоставимым с таковым кандесартана [1].

Фиброз. Способность УДХК тормозить или уменьшать образование соединительной ткани в печени при НАЖБП является одним из камней преткновения в лечении этой патологии. С одной стороны, ранее опубликовано несколько исследований, в которых это свойство УДХК признавалось сомнительным [2]. В то же время опубликованы результаты экспериментальных исследований, представляющих другие данные. Так, S. Gheibi et al. последовательно, на протяжении 14 и 28 дней, скормливали крысам-самцам линии Вистар куркумин (200 мг/кг) и УДХК (80 мг/кг) соответственно [9]. По сравнению

с контрольными животными, не получавшими ни УДХК, ни куркумина, комбинированная терапия УДХК позволила достоверно уменьшить выраженность жировой дегенерации печени, степень отека и некроза гепатоцитов. Улучшение гистологической картины сопровождалось положительными биохимическими изменениями: снижением сывороточной концентрации ТГ, нормализацией уровней супероксиддисмутазы и малонового диальдегида [9].

Anonimoz. Продолжая наблюдение за больными морбидным ожирением и НАЖБП, принимавшими УДХК (20 мг/кг/сут) на протяжении 3 недель до проведения бариатрического вмешательства, M. Mueller et al. констатировали увеличение экспрессии некоторых маркеров стресса эндоплазматического ретикула (CHOP и GRP78) [28]. Прием УДХК также сопровождался уменьшением количества потенциально проапоптотической микроРНК-34a в сыворотке крови [28].

Кишечная микробиота. Влияние ЖК на состав кишечного микробиома исследовалось в нескольких РКИ. В одном из них участникам рекомендовали 3-летний профилактический прием плацебо ($n=203$) или УДХК в дозе 8–10 мг/кг/сут с целью профилактики аденоматозных колоректальных полипов ($n=198$) [31]. Длительный прием УДХК ассоциирован с изменением микробного состава кишечной микрофлоры ($p < 0,001$) независимо от пола пациента, причем данные модификации не ассоциировались с риском развития аденокарциномы ни у мужчин, ни у женщин (во всех случаях $p > 0,05$). На фоне приема УДХК достоверно возростала численность популяций *Streptococcus*, *Escherichia* и *Bilophila*, снижалось количество фузобактерий. Снижение риска развития аденокарциномы у мужчин исследователи объяснили ростом численности *Faecalibacterium prausnitzii* и уменьшением содержания *F. prausnitzii* и *Ruminococcus gnavus* [31].

Установлено, что УДХК ингибирует рост патогенных бактерий, в том числе тормозит прорастание спор и вегетативных форм *Clostridium difficile* [42], противодействует развитию воспалительных процессов в кишечнике посредством усиления барьерной функции энтероцитов и ингибирования апоптоза [21], восстановления микробиоценоза кишечника [38, 41]. Назначение УДХК (300 мг 2 раза в сутки) больным НАЖБП с сопутствующим ожирением улучшало метаболизм кишечных бактерий [17].

Противоопухолевая активность. Наличие противоопухолевых свойств у препаратов, используемых для лечения НАЖБП, может рассматриваться в качестве значительного преимущества, учитывая финальную стадию естественного течения заболевания — гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). В настоящее время доказана хемопревентивная активность УДХК в отношении рака толстой кишки [18] и желудка [44]. С УДХК связывают большие надежды в лечении ГЦК, особенно в комбинации с сорафенибом [10].

Ученые проанализировали состояние образцов тканей человеческой холангиокарциномы, полученных у пациентов, перенесших резекцию печени по поводу ГЦК. Инкубация образцов с ЛХК приводила к увеличению экспрессии гомолога G онкогена v-maf

апоневрозно-мышечной фибросаркомы (MAFG), тогда как введение УДХК предупреждало увеличение экспрессии MAFG [23]. Известно, что экспрессия MAFG возрастает в клетках и тканях с холестазом, пораженных ГЦК, а высокий уровень экспрессии коррелирует с быстрой прогрессией опухоли и уменьшением выживаемости [23].

УДХК и ПЖ

Согласно современной концепции естественного течения НАЖБПЖ, прогрессирование заболевания проходит от стеатоза ПЖ через стеатопанкреатит в фиброз и рак ПЖ с развитием эндо- и экзокринной дисфункции железы [35]. Начальный этап изучения НАЖБПЖ ограничивает наши возможности по предоставлению и анализу данных эффективности назначения УДХК именно при этой патологии, поэтому ниже будет рассмотрено влияние этой ЖК на состояние ПЖ при заболеваниях, «косвенно соответствующих» стадиям НАЖБПЖ.

Липидный обмен. Способность УДХК улучшать всасывание и переваривание жиров при поражении ПЖ показана в работе S. Drzymala-Czyż et al. [7]. К такому выводу исследователи пришли, проанализировав результаты дыхательного теста с использованием ^{13}C -смешанных ТГ у больных муковисцидозом, которым отменили прием УДХК и оставили только заместительную терапию с использованием стандартных или высоких доз ферментных препаратов. Спустя 1 месяц после отмены УДХК ученые констатировали достоверное ухудшение переваривания ($p < 0,000031$) и всасывания жиров (2,9%; 95% доверительный интервал 0,7–5,8). «Помимо назначения ферментов ПЖ необходимо учитывать роль других факторов, ответственных за усвоение жиров, особенно при муковисцидозе», — резюмировали исследователи. Несмотря на то, что в данной работе приняли участие пациенты с патологией, отличной от НАЖБПЖ, полученные результаты можно считать основанием для проведения подобных исследований в когорте больных со стеатопанкреатитом.

Углеводный обмен. В литературе описаны случаи успешного применения УДХК для лечения аутоиммунного панкреатита. K. Tsubakio et al. наблюдали 51-летнюю пациентку, страдавшую СД 2-го типа с сопутствующим поражением печени по холестатическому типу, а также имевшую признаки аутоиммунного панкреатита по данным МРТ, результатам гистологического и лабораторного исследований [39]. Учитывая наличие сопутствующего СД и холестатическое поражение печени, японские врачи не решились назначить пациентке кортикостероиды, но рекомендовали прием УДХК. Терапия с применением этой ЖК помогла разрешить явления холестаза, нивелировать отек ПЖ и улучшить компенсацию углеводного обмена [39].

Активность воспалительного процесса. В ряде исследований изучалось влияние УДХК на течение острого экспериментального желчного панкреатита, возникновение которого модулировали посредством помещения интралобулярного панкреатического протока морских свинок в раствор ХДХК [16]. Повреждающее влияние ХДХК нивелировали

введением УДХК с последующей 5–24-часовой экспозицией. Предварительное выдерживание изолированных панкреатических протоков в растворе УДХК перед воздействием ХДХК достоверно предотвращало потерю АТФ, повреждение митохондрий, ХДХК-индуцированную клеточную смерть. Пероральное применение УДХК (250 мкг/кг) статистически значимо уменьшало тяжесть ХДХК-индуцированного острого панкреатита [16].

В еще одном экспериментальном исследовании, проведенном с участием мышей линии Balb/c с аллоксан-индуцированным СД 1-го типа, скормливание лабораторным животным УДХК и пробуклола позволило достоверно снизить активность воспалительного процесса по сравнению с контрольной группой мышей, получавших монотерапию пробуколом [26].

Противоопухолевая активность. Согласно данным последним исследований, УДХК обладает хемотрофическими свойствами в отношении рака ПЖ. К этому выводу пришли Y. Kim et al., культивируя неопластические клетки ПЖ в растворе УДХК на протяжении семи дней [19]. УДХК уменьшала фосфорилирование STAT3 и снижала уровень экспрессии пероксиредоксина II, способствовала увеличению регуляции E-кадгерина и снижению количества рецепторов N-кадгерина [19].

Заключение

На украинском фармацевтическом рынке представлен препарат УДХК Урсоност (Органосин Лтд.), европейского производства, в дозировках 150 и 300 мг, который благодаря своей эффективности хорошо себя зарекомендовал среди врачей.

НАЖБП и НАЖБПЖ — тесно взаимосвязанные патологии, «скованные» между собой различными цепями (МС, системной ИР, окислительным стрессом, дисбалансом липидного и углеводного обмена), одна из которых — изменение метаболизма ЖК и экспрессии FXR. Эти нозологические формы объединяют общие терапевтические цели, направленные на модификацию образа жизни, снижение массы тела и увеличение физической нагрузки. НАЖБП и НАЖБПЖ может объединять единый ориентир медикаментозного лечения — агонистическое воздействие на FXR, добиться которого, вероятно, можно посредством применения третичной ЖК — УДХК (Урсоност, Органосин Лтд.).

Многофакторный механизм действия УДХК, включающий противовоспалительную, антиоксидантную, цитопротекторную и антиапоптотическую активность, способность нормализовать углеводный, липидный обмен и активировать FXR, может явиться основанием для включения препарата в схемы лечения НАЖБП и НАЖБПЖ. Безусловно, для подтверждения данного предположения необходимо проведение широкомасштабных РКИ, особенно в отношении НАЖБПЖ — ведь подавляющее большинство выводов о возможной эффективности УДХК при стеатозе ПЖ сделаны нами на основании данных, полученных при назначении этого препарата больным НАЖБП или с различной патологией ПЖ.

Литература:

1. Al-Salami H., Mamo J. C., Mooranian A. et al. Long-term supplementation of microencapsulated ursodeoxycholic acid prevents hypertension in a mouse model of insulin resistance. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2017. Vol. 125, No 1. P. 28–32.
2. Catanzaro R., Cuffari B., Italia A., Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22, No 34. P. 7660–7675.
3. Chen Y. S., Liu H. M., Lee T. Y. Ursodeoxycholic acid regulates hepatic energy homeostasis and white adipose tissue macrophages polarization in leptin-deficiency obese mice. *Cells.* 2019. Vol. 8, No 3. P. 253.
4. Chen J., Deng W., Wang J., Shao Y. et al. Primary bile acids as potential biomarkers for the clinical grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cells.* 2019. Vol. 8. P. 1358.
5. Ding L., Yang L., Wang Z., Huang W. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. *Acta Pharm. Sin. B.* 2015. Vol. 5, No 2. P. 135–144.
6. Dite P., Blaho M., Bojkova M., Jabandziev P., Kunovsky L. Nonalcoholic fatty pancreas disease: clinical consequences. *Dig. Dis.* 2020. Vol. 38, No 2. P. 143–149.
7. Drzymala-Czyz S., Jończyk-Potoczna K., Lisowska A., Stajgis M., Walkowiak J. Supplementation of ursodeoxycholic acid improves fat digestion and absorption in cystic fibrosis patients with mild liver involvement. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 28, No 6. P. 645–649.
8. Ferslew B. C., Xie G., Johnston C., Su M. et al. Altered bile acid metabolome in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2015. Vol. 60. P. 3318–3328.
9. Gheibi S., Gouvarchin Ghaleh H. E., Motlagh B. M., Azarbayjani A. F., Zarei L. Therapeutic effects of curcumin and ursodeoxycholic acid on non-alcoholic fatty liver disease. *Biomed Pharmacother.* 2019. Vol. 115. P. 108938.
10. Goossens J. F., Bailly C. Ursodeoxycholic acid and cancer: From chemoprevention to chemotherapy. *Pharmacol. Ther.* 2019. Vol. 203. P. 107396.
11. Gottlieb A., Canbay A. Why bile acids are so important in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) progression. *Cells.* 2019. Vol. 8, No 11. P. 1358.
12. Haeusler R.A., Camastra S., Nannipieri M. et al. Increased bile acid synthesis and impaired bile acid transport in human obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101, No 5. P. 1935–1944.
13. Horvatits T., Trauner M., Fuhrmann V. Hypoxic liver injury and cholestasis in critically ill patients. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2013. Vol. 19. P. 128–132.
14. Hu J., Hong W., Yao K. N., Zhu X. H., Chen Z. Y., Ye L. 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.
15. Kalhan S.C., Guo L., Edmison J., Dasarathy S., McCullough A. et al. Plasma metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Metab. Clin. Exp.* 2011. Vol. 60. P. 404–413.
16. Katona M., Hegyi P., Kui B. et al. A novel, protective role of ursodeoxycholate in bile-induced pancreatic ductal injury. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2016. Vol. 310, No 3. P. G193–G204.
17. Kim D. J., Yoon S., Ji S. C. et al. Ursodeoxycholic acid improves liver function via phenylalanine/tyrosine pathway and microbiome remodelling in patients with liver dysfunction [published correction appears in *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, No 1. P. 17003]. *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8, No 1. P. 11874.
18. Kim E. K., Cho J. H., Kim E., Kim Y. J. Ursodeoxycholic acid inhibits the proliferation of colon cancer cells by regulating oxidative stress and cancer stem-like cell growth. *PLoS One.* 2017. Vol. 12, No 7. P. e0181183.
19. Kim Y. J., Jeong S. H., Kim E. K., Kim E. J., Cho J. H. Ursodeoxycholic acid suppresses epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell formation by reducing the levels of peroxiredoxin II and reactive oxygen species in pancreatic cancer cells. *Oncol. Rep.* 2017. Vol. 38, No 6. P. 3632–3638.
20. Kumar R., Priyadarshi R.N., Anand U. Non-alcoholic fatty liver disease: growing burden, adverse outcomes and associations. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020. Vol. 8, No 1. P. 76–86.
21. Lajczak-McGinley N.K., Porru E., Fallon C. M. et al. The secondary bile acids, ursodeoxycholic acid and lithocholic acid, protect against intestinal inflammation by inhibition of epithelial apoptosis. *Physiol. Rep.* 2020. Vol. 8, No 12. P. e14456.
22. Legry V., Francque S, Haas J., Verrijken A., Caron S. et al. Bile acid alterations are associated with insulin resistance, but not with nash, in obese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 102. P. 3783–3794.
23. Liu T., Yang H., Fan W. et al. Mechanisms of MAFK dysregulation in cholestatic liver injury and development of liver cancer. *Gastroenterology.* 2018. Vol. 155, No 2. P. 557–571. e14.
24. Long S., Gahan C., Joyce S. Interactions between gut bacteria and bile in health and disease. *Mol. Asp. Med.* 2017. Vol. 56. P. 54–65.
25. Mališová L., Kováčová Z., Koc M., Kračmerová J., Stich V., Rossmeislová L. Ursodeoxycholic acid but not tauroursodeoxycholic acid inhibits proliferation and differentiation of human subcutaneous adipocytes. *PLoS One.* 2013. Vol. 8, No 12. P. e82086.
26. Mooranian A., Zamani N., Luna G. et al. Bile acid-polymer-probucol microparticles: protective effect on pancreatic β -cells and decrease in type 1 diabetes development in a murine model. *Pharm. Dev. Technol.* 2019. Vol. 24, No 10. P. 1272–1277.
27. 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. *Clin. Nutr.* 2020. Vol. 39, No 3. P. 928–934.
28. Mueller M., Castro R. E., Thorell A. et al. Ursodeoxycholic acid: Effects on hepatic unfolded protein response, apoptosis and oxidative stress in morbidly obese patients. *Liver Int.* 2018. Vol. 38, No 3. P. 523–531.
29. 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. *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62, No 6. P. 1398–1404.
30. Okushin K., Tsutsumi T., Enooku K., Fujinaga H. et al. The intrahepatic expression levels of bile acid

- transporters are inversely correlated with the histological progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 51. P. 808–818.
31. Pearson T., Caporaso J.G., Yellowhair M. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development. *Cancer Med.* 2019. Vol. 8, No 2. P. 617–628.
 32. Pinte L., Balaban D.V., Băicuș C., Jinga M. Non-alcoholic fatty pancreas disease — practices for clinicians. *Rom J. Intern. Med.* 2019. Vol. 57, No 3. P. 209–219.
 33. Ramkissoon R., Gardner T. B. Pancreatic steatosis: an emerging clinical entity. *Am. J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 114, No 11. P. 1726–1734.
 34. Šarenac T.M., Mikov M. Bile acid synthesis: from nature to the chemical modification and synthesis and their applications as drugs and nutrients. *Front Pharmacol.* 2018. Vol. 9. P. 939.
 35. Shah N., Rocha J. P., Bhutiani N., Endashaw O. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *Nutr. Clin. Pract.* 2019. Vol. 34, Suppl. 1. P. S49–S56.
 36. Shima K. R., Ota T., Kato K. I. et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018. Vol. 6, No 1. P. e000469.
 37. Soroka C. J., Boyer J. L. Biosynthesis and trafficking of the bile salt export pump, BSEP: Therapeutic implications of BSEP mutations. *Mol. Asp. Med.* 2014. Vol. 37. P. 3–14.
 38. Tang R., Wei Y., Li Y. et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut.* 2018. Vol. 67, No 3. P. 534–541.
 39. Tsubakio K., Kiriya K., Matsushima N., et al. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid. *Intern. Med.* 2002. Vol. 41, No 12. P. 1142–1146.
 40. Tsuchida T., Shiraishi M., Ohta T., Sakai K., Ishii S. Ursodeoxycholic acid improves insulin sensitivity and hepatic steatosis by inducing the excretion of hepatic lipids in high-fat diet-fed KK-Ay mice. *Metabolism.* 2012. Vol. 61, No 7. P. 944–953.
 41. Ward J.B.J., Lajczak N. K., Kelly O. B. et al. Ursodeoxycholic acid and lithocholic acid exert anti-inflammatory actions in the colon. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2017. Vol. 312, No 6. P. G550–G558.
 42. Weingarten A. R., Chen C., Zhang N. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits *Clostridium difficile* spore germination and vegetative growth, and prevents the recurrence of ileal pouchitis associated with the infection. *J. Clin. Gastroenterol.* 2016. Vol. 50, No 8. P. 624–630.
 43. Weng S., Zhou J., Chen X., Sun Y., Mao Z., Chai K. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. *Medicine (Baltimore).* 2018. Vol. 97, No 26. P. e11293.
 44. Wu Y.C., Chiu C.F., Hsueh C.T., Hsueh C. T. The role of bile acids in cellular invasiveness of gastric cancer. *Cancer Cell Int.* 2018. Vol. 18. P. 75.
 45. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013. Vol. 13. P. 140.
 46. Yu Q., Jiang Z., Zhang L. Bile acid regulation: A novel therapeutic strategy in non-alcoholic fatty liver disease. *Pharm. Ther.* 2018. Vol. 190. P. 81–90.

УДК 616.36/.37-003.826 : 612.357.15

doi: 10.33149/vkp.2020.04.03

RU

Желчные кислоты, неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы: связанные урсодезоксихолевой кислотой?

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Т. Л. Можина²¹Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина²Центр здорового сердца, Харьков, Украина

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, метаболический синдром, желчные кислоты, урсодезоксихолевая кислота

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (НАЖБПЖ) развиваются на фоне метаболического синдрома, системной инсулинорезистентности, окислительного стресса, изменения метаболизма липидов, углеводов. Между НАЖБП и НАЖБПЖ существует целый ряд сходств: естественное течение заболеваний протекает от стеатоза через воспаление к фиброзу и раку, одним из этиопатогенетических факторов является дисбаланс синтеза желчных кислот и низкий уровень экспрессии фарнезоидного рецептора X (FXR).

Одним из возможных методов лечения НАЖБП и НАЖБПЖ является коррекция биосинтеза желчных кислот и увеличение экспрессии FXR при помощи агонистов FXR. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является селективным агонистом FXR. Она обладает многогранным спектром действий: антихолестатическим, антиапоптотическим, антиоксидантным, цитопротекторным, антифибротическим, гипохолестеринемическим, иммуномодулирующим, гепатопротекторным. Способность УДХК корректировать метаболизм липидов, углеводов в сочетании с противовоспалительным и антиапоптотическим эффектами может иметь большое значение для лечения НАЖБП и НАЖБПЖ. В статье рассмотрены результаты клинических и экспериментальных исследований, описывающих эффективность применения УДХК при НАЖБП и некоторых заболеваниях поджелудочной железы. Высказано предположение, что терапия УДХК позволит уменьшить выраженность НАЖБП и НАЖБПЖ, улучшить функциональную активность гепатоцитов и β -клеток при стеатозе поджелудочной железы. Подчеркнута необходимость проведения рандомизированных клинических исследований для принятия обоснованного решения о целесообразности включения УДХК в схемы лечения НАЖБП и НАЖБПЖ.

УДК 616.36/.37-003.826 : 612.357.15
doi: 10.33149/vkr.2020.04.03

UA Жовчні кислоти, неалкогольна жирова хвороба печінки та підшлункової залози: зв'язані урсодезоксихолевою кислотою?

Н. Б. Губергріц¹, Н. В. Бєляєва¹, Т. Л. Можина²

¹Медичний центр «Медікап», Одеса, Україна

²Центр здорового серця, Харків, Україна

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози, метаболічний синдром, жовчні кислоти, урсодезоксихолева кислота

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) і неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози (НАЖХПЖ) розвиваються на тлі метаболічного синдрому, системної інсулінорезистентності, окисного стресу, зміни метаболізму ліпідів, вуглеводів. Між НАЖХП і НАЖХПЖ існує ціла низка аналогів: природний перебіг захворювань протікає від стеатозу через запалення до фіброзу і раку, одним з етіопатогенетичних факторів є дисбаланс синтезу жовчних кислот та низький рівень експресії фарнезоїдного рецептора X (FXR). Одним з можливих методів лікування НАЖХП та НАЖХПЖ є корекція біосинтезу жовчних кислот і збільшення експресії FXR за допомогою агоністів FXR. Урсодезоксихолева кислота (УДХК) є селективним агоністом FXR. Вона володіє багатогранним спектром дії: антихолестатичним, антиапоптичним, антиоксидантним, цитопротекторним, антифібротичним, гіпохолестеринемічним, імунomodуючим, гепатопротекторним впливом. Здатність УДХК коригувати метаболізм ліпідів, вуглеводів в поєднанні з протизапальним і антиапоптичним ефектами може мати велике значення для лікування НАЖХП і НАЖХПЖ. У статті розглянуто результати клінічних і експериментальних досліджень, що описують ефективність застосування УДХК при НАЖХП і деяких захворюваннях підшлункової залози. Висловлено припущення, що терапія УДХК дозволить зменшити виразність НАЖХП і НАЖХПЖ, поліпшити функціональну активність гепатоцитів і β -клітин при стеатозі підшлункової залози. Наголошено на необхідності проведення

рандомізованих клінічних досліджень для прийняття обґрунтованого рішення щодо доцільності включення УДХК в схеми лікування НАЖХП і НАЖХПЖ.

EN Bile acids, non-alcoholic fatty liver and pancreatic disease: chained by ursodeoxycholic acid?

N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, T. L. Mozhyina²

¹Medical Center "Medikap", Odessa, Ukraine

²Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic fatty pancreatic disease, metabolic syndrome, bile acids, ursodeoxycholic acid

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) develop against the background of metabolic syndrome, systemic insulin resistance, oxidative stress, changes in lipid and carbohydrate metabolism. There are a number of similarities between NAFLD and NAFPD: the natural course of diseases proceeds from steatosis through inflammation to fibrosis and cancer, one of the etiopathogenetic factors is the disbalance of bile acids synthesis and low expression of farnesoid receptor X (FXR). One of the possible methods of treatment NAFLD and NAFPD is a correction of the biosynthesis of bile acids and increase FXR expression with FXR agonists. Ursodeoxycholic acid (UDCA) is a selective FXR agonist. It has a multiplied spectrum of actions: anticholestatic, anti-apoptic, antioxidant, cytoprotective, antifibrotic, hypocholesterolemic, immunomodulatory, hepatoprotective. The ability of UDCA correct lipid and carbohydrate metabolism in combination with anti-inflammatory and antiapoptotic effects may be of great importance for the treatment of NAFLD and NAFPD. The article reviews the results of clinical and experimental studies describing the efficacy of UDCA in NAFLD and some pancreatic diseases. It has been suggested that the therapy of UDCA can reduce the severity of NAFLD and NAFPD and improve the functional activity of hepatocytes and β cells. The need for randomized clinical trials was emphasized in order to make an informed decision on the expediency of including UDCA in the treatment of NAFLD and NAFPD.