

УДК 616.12-008, 615.036.8

DOI: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136424

Паньків В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

## Вплив урсодезоксихолевої кислоти на інсулінорезистентність в осіб із метаболічним синдромом

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2018;14(3):270-274. doi: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136424

**Резюме.** У лекції висвітлено механізми формування неалкогольної жирової хвороби печінки в пацієнтів із метаболічним синдромом. Описано комплексний метод лікування цих пацієнтів із застосуванням урсодезоксихолевої кислоти, який сприяє зменшенню вираженості стеатозу печінки, виявів дисліпідемії, синдромів цитолізу та холестазу, порушень вуглеводного обміну у хворих із метаболічним синдромом і, таким чином, позитивно впливає на інсулінорезистентність.

**Ключові слова:** метаболічний синдром; урсодезоксихолева кислота; інсулінорезистентність

У комплексному лікуванні багатьох захворювань особлива увага звертається на застосування урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) як ефективного цито- і гепатопротектора. УДХК ( $C_{24}H_{40}O_4$ ) розглядається як епімер первинної хеноксидезоксихолевої жовчної кислоти, що відрізняється положенням гідроксильної групи поблизу С7 зі зміною положення  $\alpha$ - на  $\beta$ - (Troisi G. et al., 2013). УДХК — це нетоксична третинна гідрофільна жовчна кислота, що синтезується в печінці з 7-кетолітохолевої кислоти, є продуктом бактерійного окислення хенодезоксихолевої кислоти. У нормі вміст урсодезоксихолевої і літохолевої кислот в жовчі людини становить 0,5–5 % від загального пулу жовчних кислот. 90–95 % жовчних кислот реабсорбується в дистальному відділі клубової кишки і частина — в товстій кишці, здійснюючи ентерогепатичну циркуляцію жовчних кислот. УДХК всмоктується за допомогою пасивної дифузії в проксимальному відділі порожньої кишки і за допомогою активного транспорту в клубовій кишці. Жовчні кислоти складаються з гідрофобної і гідрофільної частин. Гідрофобні (ліпофільні) властивості забезпечують проникнення жовчних кислот у ліпідні шари плазматичних мембран і мембран мітохондрій, що викликає зміну їх функціонування і загибель гепатоцита. У людини кількість УДХК ста-

новить лише 1–5 % пулу жовчних кислот, однак її значення в організмі дуже важливе: недарма в східній медицині успішно використовується ведмежа жовч. Установлено, що жовчні кислоти як сигнальні молекули чинять системний вплив шляхом стимуляції низки біологічно активних речовин.

В організмі постійно відбувається ентерогепатична циркуляція жовчних кислот. У печінці з холестерину синтезуються первинні жовчні кислоти — холева та хеноксидезоксихолева, які депонуються в жовчному міхурі в складі жовчі та за потреби надходять у кишечник. З них після декон'югації та дезоксилування під впливом кишкової флори утворюються вторинні жовчні кислоти — дезоксихолева та літохолева, частина яких знову всмоктується в тонкій кишці та через портальну систему знову потрапляє в печінку, де кон'югує з гліцином і таурином. Після цього кон'югати знову надходять у жовч, потім у кишку, де та частина з них, що не брала участь у травленні, знову всмоктується, що завершує коло ентерогепатичної циркуляції (Радченко О.М., 2012).

На сьогодні розшифровані різні ефекти УДХК, особливо на субклітинному рівні, що дає змогу звернути увагу на плейотропні впливи. За сучасними уявленнями, УДХК справляє цитопротективну, антихолестатичну, холеретичну, літолітичну, антиапоптичну,

імуномодульовальну, гіпохолестеринемічну, проти-пухлинну, протизапальну, антиоксидантну та захисну дію, кожна з яких може відбуватися одночасно за декількома різними механізмами (Mas N. et al., 2008).

Цитопротективний ефект визначається здатністю УДХК вбудовуватися у фосфоліпідний шар плазмолемі, що стає більш стійкою до ушкоджуючих чинників (гідрофобні жовчні кислоти, токсичні продукти метаболізму етанолу). Насамперед цей ефект має значення для захисту гепатоцитів від дії ксенобіотиків.

*Антиапоптотичний ефект* УДХК пов'язаний із пригніченням мітохондріального шляху апоптозу за рахунок блокування вивільнення цитохрому С у цитозоль клітини і подальшого утворення апоптосоми (Amaral J.D. et al., 2009). Іншим механізмом розглядається зменшення індукованого токсичною діоксихолевою кислотою апоптозу епітеліальних клітин товстої кишки та гепатоцитів.

Антихолестатичний ефект зумовлений пригніченням секреції токсичних жовчних кислот у жовч за рахунок конкурентного захвату УДХК рецепторами тонкої кишки та стимуляцією екзоцитозу в гепатоцитах внаслідок активації  $\text{Ca}^{2+}$ -залежної  $\alpha$ -протеїнкінази, що призводить до зменшення концентрації гідрофобних жовчних кислот (холевої, літохолевої, дезоксихолевої та ін.). Цей ефект зумовлює використання УДХК при синдромі холестазу. УДХК забезпечує також зменшення літогенності жовчі та має літолітичний ефект унаслідок зменшення секреції холестерину в жовч. Доведено здатність хенодезоксихолевої та УДХК розчиняти холестеринові жовчні камені. УДХК знижує концентрації токсичних для печінкової клітини жовчних кислот (холевої, літохолевої, дезоксихолевої). У печінці з холестерину синтезуються первинні жовчні кислоти (холева (26–39 %) і хенодезоксихолева (38–54 %)), з яких в кишці під впливом бактерійної мікрофлори в результаті реакцій декон'югації і дегідроксилювання утворюються вторинні жовчні кислоти (дезоксихолева (16–33 %) і літохолева).

*Імуномодулююча дія* УДХК полягає в зниженні синтезу низки прозапальних цитокінів (IL-1, -2, -4, -6 та ін.). У багатьох експериментальних моделях були також установлені *антиоксидантний й антифібротичний* ефекти УДХК, проте точніші механізми цих процесів продовжують обговорюватися (Mas N. et al., 2008). Антиоксидантний ефект виникає внаслідок стабілізації мембран та обмеження оксидативного стресу через збільшення рівня глутатіону. Захисна дія від токсичного впливу жовчних кислот, які руйнують клітинні мембрани, а також мембрани мітохондрій та ендоплазматичної сітки, є наслідком детергентної дії УДХК на ліпідні компоненти. Імуномодульовальний ефект УДХК проявляється зменшенням експресії молекул гістосумісності HLA 1-го класу на гепатоцитах та HLA 2-го класу на холангіоцитах, які забезпечують контроль імунної відповіді.

Протизапальна дія УДХК зумовлена зменшенням продукування біологічно активних речовин, передусім трансформувального фактора росту  $\alpha$  та

прозапального фактора некрозу пухлини  $\alpha$ , який посилює інсулінорезистентність.

Хімічна структура всіх жовчних кислот, у тому числі УДХК, подібна до структури стероїдів, що зумовлює стероїдоподібні властивості через вплив глюкокортикоїдних рецепторів на транскрипцію (Ratziu V.A., 2011). Установлено, що УДХК пригнічує аномальне продукування імуноглобуліну та цитокінів макрофагами під впливом лімфоцитів. Крім того, вважається, що УДХК послаблює імунні взаємодії між Т-лімфоцитами, епітеліальними клітинами жовчних шляхів і гепатоцитами та сприяє відновленню діяльності природних клітин-кілерів (Downman J.K. et al., 2011).

Холеретична дія відбувається внаслідок індукції гідрокарбонатного холерезу, що посилює виведення гідрофобних жовчних кислот до кишків. Холеретичний ефект реалізується за двома механізмами: осмотичним та секреторним. Осмотичний холерез притаманний усім жовчним кислотам, які сприяють секреції завдяки зниженню підвищеного осмотичного тиску, зумовленого виділенням жовчних кислот до жовчних каналців. Секреторний холерез пов'язаний із секрецією гідрокарбонатних іонів. Крім того, УДХК активує фарнезоїд-Х-рецептор  $\alpha$ , що регулює проліферацію, диференціацію та секреторну активність холангіоцитів (Cariou B., 2005).

Гіпохолестеринемічний ефект із нормалізацією показників ліпідного обміну під впливом УДХК зумовлений зменшенням всмоктування холестерину в кишках, пригніченням синтезу холестерину в печінці, активацією екскреції холестерину в жовч та підвищенням екскреції ліпопротеїнів дуже низької щільності (Chalasanani N. et al., 2012). УДХК через стимуляцію фарнезоїд-Х-рецептора  $\alpha$  активує декілька механізмів засвоєння ліпідів: збільшення кількості ядерних рецепторів проліферативних пероксисом (PPAR), збільшення кількості тканинних рецепторів до ліпопротеїнів дуже низької щільності, активацію ліпопротеїніпази плазми. Крім того, холестерол-7 $\alpha$ -гідроксилаза (CYP7A1), що також активується під впливом УДХК, контролює рівень холестерину в печінці. Має значення і те, що УДХК утворює з молекулами холестерину рідкі кристали в кишках, що перешкоджає його всмоктуванню.

Протипухлинний ефект УДХК реалізується шляхом запобігання специфічним для раку товстої кишки клітинним мутаціям, асоційованим із ретровірусами ДНК-последовностей, та пригнічення експресії на пухлинних клітинах циклооксигенази-2. В експериментах встановлено, що екстракти жовчі тварин через мітохондріальні шляхи викликали апоптоз у клітинах холангіокарциноми, з чим пов'язують антикарциногенний ефект УДХК (Ratziu V. et al., 2011).

На сьогодні УДХК має найширшу доказову базу при терапії неалкогольного стеатогепатозу (НАСГ) серед інших гепатопротекторних препаратів (Морозов С.В., Кучерявий Ю.А., 2011). Систематичний огляд 12 рандомізованих клінічних досліджень (7 досліджень — монотерапія УДХК, 5 — комбінація з іншими препаратами; усього 1160 пацієнтів) про-

демонстрував, що монотерапія УДХК призводила до поліпшення функції печінки в 5 дослідженнях і зменшувала вираженість стеатозу і фіброзу — у двох. Зі свого боку, усі 5 досліджень, в яких оцінювалася ефективність комбінації УДХК з іншими препаратами, продемонстрували істотне поліпшення функціональних печінкових показників, при цьому у двох із них констатовано зменшення стеатозу і запалення за даними гістології (Xiang Z. et al., 2013). Важливо відзначити, що застосування високих доз УДХК (28–30 мг/кг) при НАСГ сприяє зменшенню прогресу фіброзу печінки в динаміці (Ratziu V. et al., 2011).

До сьогодні на фармацевтичному ринку УДХК представлена багатьма комерційними препаратами. Оптимальним лікарським препаратом УДХК вважається Урсофальк, що виробляється в Німеччині з 1979 року. Інші лікарські засоби, що містять УДХК, є аналогами і можуть мати відмінності у профілі як ефективності, так і безпеки. Схема прийому препарату Урсофальк при НАСГ: 13–15 мг на 1 кг маси тіла за добу в 3 прийоми. Тривалість лікування — 6–12 місяців і більше. При добрій переносимості дозу можна збільшити до 25–30 мг на кг маси тіла на добу.

Клінічні наслідки застосування УДХК вивчали в багатьох (близько 3500) дослідженнях. Зараз УДХК рекомендовано застосовувати за наявності будь-якого захворювання печінки: гострих та хронічних гепатитів різної етіології, алкогольної та неалкогольної жирової хвороби, внутрішньопечінкових холестаазів різного генезу. З урахуванням множинних плейотропних ефектів УДХК запропоновано застосувати її в пацієнтів з ішемічною хворобою серця, гастритом із рефлюксом жовчі, при запальних хворобах кишечника (хворобі Крона та виразковому коліті); дегенеративних хворобах нервової системи (хворобах Альцгеймера, Паркінсона, Хантінгтона, боковому аміотрофічному склерозі). Основні перспективи для застосування УДХК відкриваються за умов лікування коморбідної або поєднаної патології, передусім поєднаного перебігу хвороб печінки, жовчного міхура та серцево-судинної системи, особливо при метаболічному синдромі та неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП), яка належить до обов'язкових його компонентів.

**Метаболічний синдром (МС)** — значно поширений комплекс метаболічних і гормональних порушень, в основі яких лежить інсулінорезистентність із компенсаторною гіперінсулінемією. Сьогодні від МС страждає 25 % дорослого населення планети, а серед осіб віком понад 60 років — 45 %, причому останніми роками відзначається стійке зростання захворюваності на МС серед молоді. До основних компонентів МС належать абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет 2-го типу. Крім того, при МС часто порушується пуриновий обмін, виникають синдром нічного апное, полікістоз яєчників, розвивається стеатоз печінки і НАСГ.

Особлива увага приділяється печінці як головному органу, що бере участь у процесі глюконеогенезу. Відомо, що МС супроводжується вторинним мета-

болічним ураженням печінки, здебільшого за типом НАЖХП. При цьому понад 5 % маси печінки становить жир, що накопичується в гепатоцитах у вигляді тригліцеридів. З підвищенням ступеня ожиріння і тяжкості інсулінорезистентності зростає ризик розвитку НАЖХП (Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2009).

При ожирінні виділяють послідовні етапи ураження печінки: стеатоз (переважання жирової дистрофії гепатоцитів), стеатогепатит (наявність виражених запальних інфільтратів як в стромі, так і в паренхімі, а також вогнищевих некрозів), стеатофіброз (переважання фіброзу портальної стромы без порушення структури часток), стеатоцироз (порушення структури часток печінки).

Механізми розвитку НАЖХП у пацієнтів із МС: надмірне надходження з кишечника в гепатоцити продуктів гідролізу ліпідів (жирів і жирних кислот), що перевищує здатність гепатоцитів до секреції ліпідів, із подальшим депонуванням жиру; посилення периферичного ліполізу; захвату жирних кислот печінкою з кровотоку; посиленій синтез жирних кислот і/або їх етерифікація; посилення синтезу ліпопротеїнів низької щільності; пригнічення процесів окислення жирних кислот у мітохондріях; функціональна печінкова недостатність і порушення секреції ліпопротеїнів із гепатоцитів; зниження синтезу і/або дефіцит білка в гепатоцитах; вплив інсулінорезистентності на розвиток метаболічної гепатопатії (Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М., 2014).

Однак притаманні МС метаболічні порушення є потенційно оборотними, і при відповідному лікуванні можна досягнути зменшення вираженості основних його проявів. Патогенетично обґрунтованим при НАЖХП є призначення хворим УДХК як третинної жовчної кислоти, що утворюється під дією бактерійних ферментів з 7-кетолітохолової кислоти, що надходить у печінку з тонкої кишки.

До безперечних переваг УДХК слід віднести опосередковану антифібротичну дію, ефективність при лікуванні тяжких холестатичних захворювань печінки (первинний біліарний цироз, рівень доказів А), велику доказову базу (рівень доказів А-В), практично повну відсутність побічних ефектів на тлі тривалого застосування (Troisi G. et al., 2013).

На тлі лікування УДХК встановлено зниження рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ) і глікемії та стеатозу в осіб із МС (Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М., 2014), що пов'язано з гіпохолестеринемічною, антиоксидантною та імуномодулюючою дією УДХК, поліпшенням чутливості рецепторів периферичних тканин до інсуліну, здатністю УДХК знижувати інтенсивність апоптозу. Тому патогенетично виправданим є призначення УДХК у комплексній терапії пацієнтів із МС, що сприяє інгібуванню проявів синдромів цитолізу і холестази, зменшенню вираженості дисліпідемії, інсулінорезистентності і глікемії, стеатозу печінки, сприятливо впливає на більшість компонентів МС.

Відомо, що для осіб із МС й атерогенною дисліпідемією патогенетично виправдане призначення статинів. Однак при цьому слід враховувати переносимість препаратів, а також стадію НАЖХП (жиро-

ва дистрофія печінки — стеатоз, жирова дистрофія із запаленням і ушкодженням гепатоцитів — НАСГ) і НАСГ із фіброзом (із можливим прогресуванням у цироз).

З урахуванням гепатотоксичного ефекту статинів ця група препаратів протипоказана хворим із захворюваннями печінки в активній стадії. Хворим із дисліпідемією і стеатозом можливе призначення статинів. Для запобігання гепатотоксичному ефекту статинів пацієнтам із НАЖХП слід проводити курси гепатопротективної терапії есенціальними фосфоліпідами — по 2 капсули тричі на день упродовж двох місяців 2–3 рази на рік — з перевагою препаратів УДХК. При підвищенні трансаміназ до трьох норм у хворих із високим ризиком розвитку атеросклерозу і НАЖХП на стадії стеатогепатиту призначають комбіновану терапію статинами і УДХК до нормалізації ферментів, а потім переходять на монотерапію статинами і проводять курси гепатопротективної терапії препаратами УДХК упродовж 3–6 місяців.

Застосування УДХК усередину 250 мг тричі на добу впродовж 6 місяців сприяє поліпшенню біохімічних показників і зниженню вираженості жирової дистрофії печінки. Пацієнти із серцево-судинними захворюваннями зазвичай мають коморбідні захворювання, із приводу яких упродовж тривалого періоду часу отримують велику кількість лікарських препаратів, що збільшує ризик розвитку небажаних явищ, пов'язаних із лікарськими взаємодіями і гепатотоксичністю. Незважаючи на вказані обмеження, у комбінованої гіполіпідемічної терапії з включенням УДХК велике майбутнє, і нові дослідження, поза сумнівом, прояснять нез'ясовані питання. Дані багаточисельних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень із застосування УДХК у хворих із первинною і вторинною дисліпідеміями підтвердили добру переносимість і безпеку комбінованої терапії.

Результати одного з досліджень показали, що додавання УДХК хворим, отримуючим аторвастатин у дозі 20 мг на добу, призвело до значно більш вираженого зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності в сироватці крові порівняно з аторвастатином у дозі 40 мг на добу ( $94,6 \pm 6,1$  проти  $138,7 \pm 9,0$  відповідно;  $p = 0,0037$ ). Установлена ефективність застосування комбінованої терапії статинами в низьких дозах і УДХК у лікуванні пацієнтів із первинною (сімейною) гіперхолестеринемією, які на початку спостереження не відповідали на прийом симвастатину й аторвастатину. Автори відзначали, що додавання УДХК у дозі 250 мг на добу дозволило знизити дозу статинів удвічі і добитися вираженого гіполіпідемічного ефекту (Вирясова О.В., Дементьева Р.Е., 2015).

В іншому дослідженні вивчений функціональний стан печінки пацієнтів з ІХС у поєднанні з НАСГ, які отримували гіполіпідемічну терапію статинами та УДХК упродовж місяця. При додаванні УДХК до аторвастатину в дозі 10 мг на добу у хворих на НАСГ і хронічні форми ІХС було виявлено зниження рівня загального холестерину на 9,5 %, тригліцеридів — на 21 %, холестерину ліпопротеїнів низької щільності — на 11,2 %, підвищення рівня холесте-

рину ліпопротеїнів високої щільності — на 2,3 % на тлі зниження активності аспартатамінотрансферази (АсАТ) на 13 % й аланінамінотрансферази (АлАТ) на 5,6 % порівняно з хворими, які отримували тільки статини (Фадеев Г.Д., Никифорова Я.В., 2010).

Метою дослідження О.А. Танченко і співавт. (2012) була оцінка ступеня впливу УДХК на вміст ІРІ, лептину, клініко-біохімічні показники при МС. Група хворих із МС (66 осіб віком від 38 до 67 років) отримувала в комплексному лікуванні УДХК. Імуноферментним методом у динаміці вивчали показники ІРІ, лептину. Установлено, що в пацієнтів, які отримували в комплексній терапії УДХК упродовж восьми тижнів у добовій дозі 15 мг/кг маси тіла, відзначалося вірогідне зменшення активності трансаміназ, гаммаглутамілтрансептидази, лужної фосфатази, загального холестерину, тригліцеридів, індексу атерогенності, спостерігалася тенденція до зниження рівня лептину і гіперінсулінемії. Отже, включення УДХК у комплексне лікування осіб із МС призводить до вірогідного зменшення показників ІРІ, атерогенних фракцій ліпідів із тенденцією до зниження лептину, що відіграють провідну роль у розвитку і прогресуванні МС.

Отже, наявність стеатогепатиту потребує диференційованого підходу до призначення гіполіпідемічних препаратів або пошуку альтернативних методів лікування. Хворим із НАСГ для корекції ліпідного спектра крові як альтернативу, враховуючи негативний вплив статинів на печінку, можна призначати препарати УДХК. Статини протипоказані лише при некомпенсованому цирозі, при якому функція печінки істотно порушена.

На сьогодні також активно вивчається можливість зниження дози статинів (для зменшення побічних ефектів) за рахунок поєднаного призначення препаратів цієї групи і псиліуму (Мукофальк). Американськими авторами встановлено, що прийом псиліуму може бути показаний для досягнення цільових рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності на тлі лікування низькими дозами статинів. Комбінована гіполіпідемічна терапія з використанням псиліуму дозволяє уникнути необхідності підвищення дози статинів (Lam C. et al., 2015).

В іншому дослідженні проведена комплексна оцінка ефективності 6-місячного прийому псиліуму (Мукофальк) в осіб із МС на тлі комбінованої терапії. Було обстежено 60 пацієнтів із МС, розподілених після досягнення цільових значень показників ліпідів сироватки, рівня глюкози крові і цифр артеріального тиску за характером терапії на дві групи. Першу становили 30 пацієнтів, до лікування яких був доданий препарат Мукофальк, другу — 30 пацієнтів, які продовжували отримувати тільки стандартну терапію. Під час порівняльного аналізу отриманих результатів встановлено, що включення до комплексної терапії Мукофальку різко підвищує ефективність лікування пацієнтів із МС. При цьому встановлений позитивний вплив препарату на зниження маси тіла, регуляцію харчової поведінки, зменшення симптомів кишкової диспепсії і відновлення частоти дефекації, а також на рівні глікемії натще (Dorofeyev A.E. et al., 2011).

Як бачимо, Мукофальк вірогідно знижує рівень холестерину в крові і може бути ефективно використаний для тривалої профілактичної терапії, особливо в пацієнтів із МС із легкою і помірною гіперхолестеринеміями.

Таким чином, застосування УДХК у пацієнтів із МС є безпечним й ефективним у корекції порушень обміну ліпідів, ліпопротеїнів. Поєднане застосування УДХК із статинами дозволяє знизити дозу статинів при збереженні вираженого гіполіпідемічного ефекту в пацієнтів з ІХС на тлі хронічного НАСГ. Установлено виражену гіполіпідемічну дію оригінального препарату Урсофальк у пацієнтів із метаболічним синдромом, причому найбільшу ефективність препарат справляв на підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності.

Антихолестатична, холеретична, літолітична, цитопротективна, антиапоптічна, імуномодулювальна, гіпохолестеринемічна, протипухлинна, протизапальна, антиоксидантна та захисна дії УДХК зумовлюють доцільність її застосування, особливо за умов коморбідної патології. Подальші дослідження мають бути спрямовані на вивчення плейотропних (додаткових) ефектів УДХК, оптимізацію лікувальних та профілактичних дозувань і режимів, а також встановлення механізмів її дії на молекулярному рівні.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## References

1. Bueverov AO. Possibilities of clinical application of ursodeoxycholic acid. *Consilium medicum*. 2005;7(6):28-34.
2. Viriasova OV, Dement'eva RE. New aspects of using ursodeoxycholic acid in cardiology. *Vestnik of Penza state university*. 2015;(11):123-127.

3. Maev IV, Kucheriavyy IuA, Morozov SV, et al. Efficiency and tolerability of ursodeoxycholic acid as monotherapy and in combination with lactulose in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2012;(2):3-12.

4. Radchenko OM. Ursodeoxycholic acid: achievements, prospects and problems of application. *Racional'na farmakoterapija*. 2012;(23):28-32.

5. Tanchenko OA, Naryshkina SV, Sivyakova ON. Ursodeoxycholic acid in complex treatment of metabolic syndrome. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2010;22(1):82-86.

6. Harchenko NV, Anohina SV, Bojko SV. New approaches to the correction of lipid metabolism disorders in patients with metabolic syndrome. *Modern gastroenterology*. 2006;(27):36-39.

7. Oh AR, Bae JS, Lee J, et al. Ursodeoxycholic acid decreases age-related adiposity and inflammation in mice *BMB Rep*. 2016 Feb;49(2):105-10. doi: 10.5483/BMBRep.2016.49.2.173.

8. Pathil AI, Mueller J, Warth A, Chamulitrat W, Stremmel W. Ursodeoxycholyll lysophosphatidylethanolamide improves steatosis and inflammation in murine models of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012 May;55(5):1369-78. doi: 10.1002/hep.25531.

9. Troisi G, Crisciotti F, Gianturco V, et al. The treatment with ursodeoxycholic acid in elderly patients affected by NAFLD and metabolic syndrome: a case-control study. *Clin Ter*. 2013 May-Jun;164(3):203-7. doi: 10.7417/CT.2013.1550.

10. 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 Jul;61(7):944-53. doi: 10.1016/j.metabol.2011.10.023.

Отримано 25.04.2018 ■

Паньків В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ, Україна

### Влияние урсодезоксихолевой кислоты на инсулинорезистентность у лиц с метаболическим синдромом

**Резюме.** В лекции отражены механизмы формирования неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с метаболическим синдромом. Описан комплексный метод лечения этих пациентов с применением урсодезоксихолевой кислоты, который способствует уменьшению выраженности стеатоза печени, проявлений дисли-

пидемии, синдромов цитолиза и холестаза, нарушений углеводного обмена у лиц с метаболическим синдромом и, таким образом, положительно влияет на инсулинорезистентность.

**Ключевые слова:** метаболический синдром; урсодезоксихолевая кислота; инсулинорезистентность

V.I. Pankiv

Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Influence of ursodeoxycholic acid on insulin resistance in patients with metabolic syndrome

**Abstract.** The lecture describes the mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome. A comprehensive treatment with the use of ursodeoxycholic acid has reduced the severity of hepatic steatosis, manifestations of dyslipidemia, the syndromes of cytolysis and cholestasis, the

abnormalities of carbohydrate metabolism in patients with metabolic syndrome, and, consequently, has positively influenced insulin resistance.

**Keywords:** metabolic syndrome; ursodeoxycholic acid; insulin resistance