

В. Л. Бабич

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»
Дніпро, Україна

V. L. Babich

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine»
Dnipro, Ukraine

ЗАСТОСУВАННЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ЛІКУВАННІ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

Application of ursodeoxycholic acid in the treatment of functional disorders of the biliary system

Резюме

В огляді літератури подані сучасні відомості щодо застосування урсодезоксихолевої кислоти при лікуванні функціональних розладів біліарної системи. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, PИHЦ. Наведені основні механізми дії урсодезоксихолевої кислоти. Представлені дані наукових досліджень холеретичної дії урсодезоксихолевої кислоти. Розглянуто вплив урсодезоксихолевої кислоти на скоротливість жовчного міхура. Акцентовано увагу на терапевтичній ефективності та перевагах застосування урсодезоксихолевої кислоти при лікуванні функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді у дітей.

Ключові слова: функціональні розлади біліарної системи, функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді, урсодезоксихолева кислота, діти.

Abstract

This literature review provides current information about removal of ursodeoxycholic acid in the treatment of functional disorders of the biliary system. For writing the article, we used such databases, as Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, RSCI. The basic mechanisms of action of ursodeoxycholic acid are given. The data of scientific researches of choleric action of ursodeoxycholic acid are presented. The influence of ursodeoxycholic acid on the contractility of the gall bladder is considered. Attention is focused on the therapeutic efficacy and benefits of the use of ursodeoxycholic acid in the treatment of functional disorders of the gallbladder and the Oddi sphincter in children.

Keywords: functional disorders of the biliary system, functional disorders of the gallbladder and sphincter Oddi, ursodeoxycholic acid, children.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Хвороби біліарної системи є найбільш розповсюдженими серед захворювань органів травлення в дитячому віці. Функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді посідають одне з провідних місць у структурі патології біліарної системи в дітей [6, 10, 11]. Останнім часом науковці приділяють особливу увагу ймовірності трансформації функціональних розладів біліарного тракту в органічну патологію [3, 7]. В основі функціональних розладів позапечінокових жовчних шляхів лежить порушення взаємодії іннерваційної та паракринної систем, які координують послідовність скорочення і розслаблення жовчного міхура та системи сфінктерів.

Холестокінін є головним інтестинальним гормоном, що здійснює регуляцію моторики жовчного міхура через рецептор-опосередкований механізм. Встановлено, що в результаті порушення передачі сигналу, дефектів або зменшення синтезу холестерокінінових рецепторів, спостерігається зниження чутливості рецепторів до холестерокініну, що призводить до зниження скорочувальної функції жовчного міхура [25, 26, 37]. Як відомо, головними функціями жовчного міхура є накопичення жовчі, абсорбція води і електролітів, скорочення, що забезпечує надходження порцій жовчі в дванадцятипалу кишку. Моторно-тонічні розлади жовчного міхура та гіпертонус сфінктера Одді призводять

до застою жовчі, що супроводжується осадженням більшості жовчних кислот в проміжки між прийомами їжі та формуванням біліарного сладжа – суспензії дрібних часток, що являють собою лецитин-холестеринові структури, близькі до рідкокристалічних, а також кристали моногідрату холестерину, що оповиті муцином і тісно пов'язані з ним структурно. Порушення моторики біліарного тракту супроводжується вивільненням гідролітичних ферментів, що викликають декон'югацію білірубину, а в подальшому утворення кристалів білірубінату кальцію [11, 9, 14]. Зміна концентрації холестерину та жовчних кислот в жовчі впливає на співвідношення холестерину та фосфоліпідів в клітинних мембранах гладко-м'язових клітин жовчного міхура, що також призводить до зниження скорочувальної здатності жовчного міхура [8, 9].

Наявність біліарного сладжа свідчить про необхідність корекції порушень фізико-хімічного стану жовчі. Для зниження ризику формування каменів жовчі застосовуються препарати жовчних кислот, і зокрема урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). Однією з властивостей УДХК є здатність зменшувати насиченість жовчі холестерином [17, 35]. Більш ніж віковий досвід ефективного застосування УДХК надав підставу для її застосування при таких захворюваннях, як первинний біліарний цироз печінки, первинний склерозуючий холангіт, хронічний активний гепатит, кістозний фіброз, атрезія жовчних шляхів, холестази при парентеральному харчуванні, алкогольні ураження печінки, профілактика ураження печінки при використанні гормональних контрацептивів і цитостатиків, холестеринові камені жовчного міхура, біліарний рефлюкс-езофагіт і рефлюкс-езофагіт, дискінезія жовчовивідних шляхів. На даний час, незважаючи на наявність численних наукових доказів

позитивного терапевтичного впливу УДХК при різних захворюваннях гепатобіліарної системи залишається маловивченою ефективність застосування препаратів УДХК при функціональних захворюваннях жовчного міхура та сфінктера Одді.

ХАРАКТЕРИСТИКА УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ

Урсодезоксихолева кислота (3 α ,7 β -дигідрокси-5 β -холан-24-оєва кислота – C₂₄H₄₀O₄) є амфіпатичною молекулою з групи третинних жовчних кислот зі стероїдною молекулярною структурою (рис. 1).

Урсодезоксихолева кислота утворюється у клітинах кишечника в результаті 7 β -епімеризації хенодесоксихолевої кислоти кишковими бактеріями. На відміну від первинних та вторинних жовчних кислот, УДХК завдяки високій гідрофільності та слабкому міцелоутворенню є нетоксичною сполукою. Відносний вміст УДХК у загальному пулі жирних кислот складає 1–5% [20]. Додаткове введення УДХК залежить від дози і підвищує її рівень до 30–50%. Після перорального введення УДХК спочатку абсорбується в кишечнику, потім циркулює в крові, а далі потрапляє в печінку. Урсодезоксихолева кислота за допомогою транспортерів жовчних кислот (NTCP та OATP) потрапляє в гепатоцити [22]. В гепатоцитах УДХК кон'югується з гліцином і таурином та прямує до жовчних протоків, де виділяється в жовч. Кон'югована УДХК з гліцином поглинається у дистальному відділі тонкої кишки. Частина кон'югованої УДХК потрапляє у товсту кишку та декон'югується, а потім під дією ферментів кишкових бактерій перетворюється в нерозчинну літохолоєву кислоту [20, 22]. Період напіввиведення УДХК становить від 3,5 до 5,8 днів. Основна частина УДХК виводиться з організму разом з калом, і невелика частка (близько 5%) в кон'югованому вигляді з сечею [38].

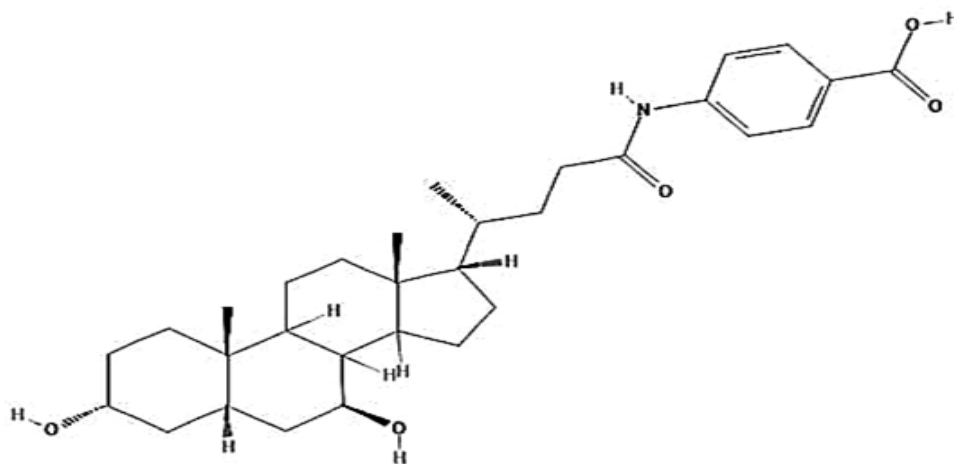


Рис. 1. Структура молекули урсодезоксихолевої кислоти [21]

МЕХАНІЗМ ДІЇ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ

В експериментальних та клінічних працях доведено досить широкий діапазон позитивного терапевтичного впливу УДХК при різних захворюваннях біліарної системи. Властивість інгібувати кишкове всмоктування токсичних первинних та вторинних жовчних кислот обумовлює гепатопротекторний ефект УДХК [1, 4, 5, 12, 17, 19, 27, 31, 33, 36]. Цитопротективний та антифібротичний ефекти УДХК здійснюються завдяки властивості зв'язуватися з мембраною гепатоцитів та зменшувати активність запалення і фіброзу через стимуляцію процесів детоксикації гідрофобних жовчних кислот, стабілізацію клітинних структур [28, 32]. Сповільнення процесів старіння та загибелі гепатоцитів визначає антиапоптотичну дію УДХК. Зниження рівня перекисного окислення ліпідів та активації глутатіону підтверджує антиоксидантний ефект УДХК [13, 17]. Імуномодуюча дія УДХК забезпечується пригніченням експресії антигенів HLA-1 на мембранах гепатоцитів та HLA-2 на холангіоцитах, а також інгібіцією активності секреції IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α і IFN- γ активованими Т-лімфоцитами та продукцію імунoglobulinів плазматичними клітинами, які локалізуються в тканині печінки [13, 29]. Зменшуючи концентрацію токсичних для гепатоцитів жовчних кислот та активізуючи холерез, УДХК виконує холеретичну дію [4, 13].

ХОЛЕРЕТИЧНА ДІЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ

У дослідженнях достовірно показано, що УДХК стимулює секрецію жовчних кислот та інших органічних сполук за рахунок індукції везикулярного екзоцитозу та активації транспортних протеїнів. УДХК, що кон'югована з таурином (ТУДХК), індукує везикулярний екзоцитоз, збільшуючи внутрішньоклітинну концентрацію іонів Ca²⁺ [15]. У гепатоцитах Ca²⁺-пов'язані сигнали приймають участь у регуляції різноманітних процесів: експресії генів, клітинній проліферації, апоптозі, трансклітинній проникності, обміну глюкози та жовчних кислот. Підтверджено, що індукція Ca²⁺-залежного екзоцитоза гепатоцитів опосередкована активацією і транслокацією протеїнази С (PKC) з цитоплазми до внутрішньої поверхні клітинної мембрани, що індукує каналікулярний транспорт токсичних гідрофобних солей жовчі з гепатоцитів [16, 17]. Доведено, що Ca²⁺-пов'язана сигналізація в гепатоцитах залежить від активності рецепторів інозитол-1,4,5-трифосфата (InsP3R). Активація InsP3Rs на апікальній поверхні клітинної мембрани сприяє створенню обмеженої у просторі області з високою концентрацією (приблизно 10 мкм) іонів Ca²⁺, яка є достатньою, щоб викликати

везикулярний ендоцитоз [16]. УДХК-індуковане утворення жовчі обумовлене також модуляцією білків мембранного транспорту [34].

Секреція різних амфифільних органічних аніонів жовчі, в тому числі білірубину, S-кон'югатів глутатіона, окисленого глутатіона, відбувається за рахунок MRP2, представника сімейства АТФ-пов'язаних касетних транспортерів. Такі холестатичні агенти, як естрадіол, літохолева кислота реалізують свою дію через інгібіцію процесу вставки MRP2 у плазматичну мембрану клітини. Показано, що ТУДХК сприяє збільшенню представництва MRP2 на плазматичній мембрані [24].

У регуляції обміну жовчних кислот особливу роль грають ядерні рецептори [23]. Центральна роль дефіциту активності ядерного рецептора FXR в розвитку холестазу була неодноразово підтверджена в експериментальних роботах. Ядерний рецептор FXR, що пов'язаний з агоністом, активує експресію генів BSEP, інтестинального протеїну, який пов'язує жовчні кислоти, трансферного протеїну фосфоліпідів та репресує експресію генів холестерин-7 α -гідроксілази (Cyp7a), стірол-12 α -гідроксілази [23].

Під дією УДХК насиченість жовчі холестерином зменшується за рахунок пригнічення її абсорбції в кишковика та підвищення розчинності холестерину в жовчі, а також розчиняються холестеринові жовчні камені та попереджається утворення нових конкрементів [4, 13]. Клінічні дослідження показали, що жовчні кислоти, що застосовуються для зміни фізико-хімічних властивостей жовчі та розчинення жовчних каменів, одночасно покращують скорочувальну функцію жовчного міхура.

ВПЛИВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ НА СКОРОТЛИВІСТЬ ЖОВЧНОГО МІХУРА

В експериментальних дослідженнях підтверджено, що скорочувальну функцію жовчного міхура покращують гідрофільні, але не гідрофобні жовчні кислоти. Дослідниками продемонстровано, що при експериментальному гострому холециститі хенодезоксихолева кислота (ХДХК) знижує скорочувальну функцію жовчного міхура, в той час як попереднє введення УДХК запобігає цьому ефекту. Автори припускають, що профілактичний вплив УДХК на м'язові клітини жовчного міхура може бути обумовлений зменшенням секреції ХДХК печінкою на тлі 2-тижневої терапії УДХК. Однак більш ймовірно, що УДХК виконує цитопротекторний ефект на м'язові клітини, що ушкоджені ХДХК [39].

Науковцям вдалося довести, що УДХК знижує зміст холестерину в мембрані цитоплазми міоцитів жовчного міхура і тим самим покращує його скорочувальну функцію [18]. В даний час відсутні дані про можливий вплив УДХК на синтез холецистокініна. Проте в експерименті встановлено, що м'язові смуги жовчного міхура, що

отримані від хворих, яких попередньо лікували УДХК, були більш чутливі до підвищених концентрацій холецистокініна у порівнянні з контрольною групою хворих, яких не лікували УДХК [30].

Ефективність терапії урсодезоксихолевою кислотою при функціональних розладах біліарної системи.

Останні роки науковці почали приділяти увагу визначенню ефективності застосування УДХК при лікуванні функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді у дітей. Результати таких досліджень вказують, що після застосування УДХК спостерігається позитивна динаміка клінічних ознак, нормалізація біохімічних показників крові (маркерів синдрому холестази), а також ехосонагра-

фічних показників, що відображають функціональний стан жовчовивідної системи [2, 13].

ВИСНОВКИ

1. Позитивний терапевтичний вплив УДХК при захворюваннях біліарної системи обумовлений гепатопротекторним, цитопротективним, антифібротичним, антиапоптотичним, імуномодуючим, холеретичним, літолітичним ефектами.

2. Медикаментозне управління обміном жовчних кислот та вплив на скоротливість жовчного міхура обґрунтовують можливість застосування УДХК при лікуванні функціональних розладів біліарної системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абатуров А. Е. Урсодеоксихолевая кислота в практике врача-педиатра // Современная педиатрия. – 2011. – № 6 (40). – С. 139–145.
2. Белоусов Ю. В., Шутова Е. В. Опыт применения препарата холудексан при лечении билиарных дисфункций у детей // Здоровье ребенка. – 2012. – № 6 (41).
3. Белоусов Ю. В. Хронічні захворювання печінки, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів у дітей (розширені протокольні характеристики). Харків, 2012. – 145 с.
4. Зарецкий М. М., Черникова Н. М., Лобачевская Т. В. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении желчекаменной болезни // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 2 (58). – С. 136–140.
5. Лоранская И. Д. Функциональные расстройства билиарного тракта. Москва: Форте принт, 2013. – 92 с.
6. Марушко Ю. В., Нагорна К. І., Брюзгіна Т. С. Клінічні прояви і жирнокислотний баланс у дітей з біліарною дисфункцією і дефіцитом заліза // PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. – 2016. – № 2 (66). – С. 116–121; doi: 10.15574/PP.2016.66.116.
7. Радченко В. Г., Шабров А. В., Зиновьева Е. Н., Ситкин С. И. Заболевания печени и желчевыводящих путей (руководство для врачей). СПб: Спецлит, 2011. – 526 с.
8. Сміщук В. В. Клініко-патогенетичні механізми розвитку холелітазу у дітей та шляхи його запобігання: автореф. дис. ... к. мед. н. 14.01.10, Київ, 2015. – 22 с.
9. Тяжка О. В., Сміщук В. В., Брюзгіна Т. С. Значення біохімічного дослідження жовчі як індикатора порушень метаболізму жирних кислот, фосфоліпідів та холестерину в дітей з холелітазом // PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. – 2015. – № 1 (61). – С. 63–67; doi: 10.15574/PP.2015.61.63.
10. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення: наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013 // Современная педиатрия. – 2013. – № 4. – С. 20–31.
11. Шадрін О. Г. и соавт. Харчова непереносимість у патогенезі функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку: підходи до діагностики та лікування // PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. – 2016. – № 1 (65). – С. 104–111; doi: 10.15574/PP.2016.65.104.
12. Ярошевская Т. В., Сапа Н. Б., Ярошевская Т. В. Применение препарата урсодеоксихолевой кислоты при лечении дисфункций билиарного тракта у детей // Здоровье ребенка. – 2013. – № 2 (45).
13. Alpini G. et al. Ursodeoxycholate and tauroursodeoxycholate inhibit cholangiocyte growth and secretion of BDL rats through activation of PKC alpha // Hepatology. – 2002. – Vol. 35. – P. 1041–1052. DOI:10.1053/jhep.2002.32712.
14. Baillie J. Sphincter of Oddi dysfunction // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2010. – № 12 (2). – P. 130–134. doi: 10.1007/s11894-010-0096-1.
15. Beuers U., Nathanson M. H., Boyer J. L. Effects of tauroursodeoxycholic acid on cytosolic Ca²⁺ signals in isolated rat hepatocytes // Gastroenterology. – 1993. – Vol. 104. – P. 604–612. PMID:8425704.
16. Beuers U. et al. Tauroursodeoxycholic acid activates protein kinase C in isolated rat hepatocytes // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110. – P. 1553–1563. PMID: 8613063.
17. Bode N. et al. Ursodeoxycholic acid impairs atherogenesis and promotes plaque regression by cholesterol crystal dissolution in mice // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2016. – Vol. 478 (1). – P. 356–362. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.047.
18. Guarino M.P. et al. Ursodeoxycholic acid

improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones / M. P. Guarino, P. Cong, M. Cicala. // *Gut*. – 2007. – Vol. 56, № 6. – P. 815–820.

19. Hirschfield G. M. et al. Efficacy of Obeticholic Acid in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid // *Gastroenterology*. – 2015. – V. 148 (4). – P. 751–761. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.005.

20. Hofmann A. F. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1994. Vol. 29. – P. 1–15. PMID:7824870.

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=129137>.

21. Kullak-Ublick G. A., Stieger B., Hagenbuch B., Meier P. J. Hepatic transport of bile salts // *Semin Liver Dis.* – 2000. – Vol. 20. – P. 273–292. DOI:10.1055/s-2000-9426.

22. Lazaridis K. N. et al. Alternative splicing of the rat sodium/bile acid transporter changes its cellular localization and transport properties // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2000. – Vol. 97. – P. 11092–11097.

23. Lazaridis K. N. et al. Rat cholangiocytes absorb bile acids at their apical domain via the ileal sodium dependent bile acid transporter // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100. – P. 2714–2721. DOI:10.1172/JCI119816.

24. Liddle R. A. et al. Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction // *J. Clin. Invest.* – 1985. – Vol. 75 (4). – P. 1144–1152. doi:10.1172/JCI111809.

25. Liddle R. A. Regulation of cholecystokinin synthesis and secretion in rat intestine // *J. Nutr.* – 1994. – Vol. 124 (48). – P. 1308S–1314S. PMID:8064378.

26. Lindor K. D. et al. High Dose Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis // *Hepatology*. – 2009 Sep. – Vol. 50 (3). – P. 808–814. doi:10.1002/hep.23082.

27. Lopez B. et al. Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis. – P. from basic science to clinical aspects // *Am. J. Physiol. – Heart Circ. Physiol.* – 2010. – Vol. 299. – P. H1–H9. doi: 10.1152/ajpheart.00335.2010.

28. López-Godino O. et al. Immunomodulatory effects of prophylactic use of ursodeoxycholic acid

in allogeneic stem cell transplantation: survival analysis and potential impact on graft versus host disease // *Bone Marrow Transplantation*. – 2017. – Vol. 52. – P. S292–S294.

29. Mehmet R. M. et al. Effects of long term hydrophilic bile acid therapy on in vitro contraction of gallbladder muscle strips in patients with cholesterol gallstones // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, № 32. – P. 4336–4339.

30. Pearson T. et al. Abstract A18: Gut microbiota changes in response to treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) // *Cancer research*. – 2017. – CRC16-A18. DOI: 10.1158/1538-7445.

31. Rockey D. C. Translating an understanding of the pathogenesis of hepatic fibrosis to novel therapies // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 224–231. doi:10.1016/j.cgh.2013.01.005.

32. Roma M. G. et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications // *Clinical Science*. – 2011. – Vol. 121 (12). – P. 523–544. DOI: 10.1042/CS20110184.

33. Schliess F. et al. Mitogen-activated protein kinases mediate the stimulation of bile acid secretion tauroursodeoxycholate in rat liver // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 113. – P. 1306–1314.

34. Tabibian J. H., Lindor K. D. Ursodeoxycholic Acid Treatment in Primary Sclerosing Cholangitis // *Primary Sclerosing Cholangitis*. – 2017. doi:10.1007/978-3-319-40908-5_11.

35. Úriz M. et al. Ursodeoxycholic acid is conjugated with taurine to promote secretin-stimulated biliary hydrocholeresis in the normal rat // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. – P. e28717. doi: 10.1371/journal.pone.0028717.

36. Wang H. H. et al. Impaired intestinal cholecystokinin secretion, a fascinating but overlooked link between coeliac disease and cholesterol gallstone disease // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2017. – Vol. 47 (4). – P. 328–333. DOI: 10.1111/eci.12734.

37. Ward A. Ursodeoxycholic acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy / A. Ward, R. N. Brogden, R. C. Heel, T. M. Speight, G. S. Avery // *Drugs*. – 1984. – Vol. 27. – P. 95–131. PMID: 6365507.

38. Zuo-Liang X. et al. Hydrophilic but not hydrophobic bile acids prevent gallbladder muscle dysfunction in acute cholecystitis // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 37. – P. 1442–1450.

REFERENCE

1. Abaturon A. E. (2011) Ursodeoksiholevaja kislotavpraktikevracha-pediatra[Ursodeoxycholic acid in the practice of a pediatrician]. *Sovremennaja* 68

pediatrija, vol. 6, no 40, pp. 139–145.

2. Belousov Ju. V. Shutova E. V. (2012) *Opyt primenenija preparata holudeksan pri*

lechenii biliarnykh disfunkcij u detej [Experience of application of the drug chaloledoxan in the treatment of biliary dysfunctions in children]. *Zdorov'ye rebenka*, vol. 6, no 41.

3. Belousov Yu. V. (2012) Hronichni zahvorjuvannja pechinki, zhovchnogo mihura ta zhovchovidnih shljahiv u ditej (rozshireni protokolni charakteristiki) [Chronic diseases of the liver, gall bladder and biliary tract in children (extended protocol characteristics)]. Kharkiv, p. 145, (in Ukraine).

4. Zareckij M. M., Chernikova N. M., Lobachevskaja T. V. (2011) Vozmozhnosti primenenija ursodezoksiholevoj kisloty v lechenii zhelchekamennoj bolezni [Possibilities of using ursodeoxycholic acid in the treatment of bile duct disease]. *Suchasna gastroenterologija*, vol. 2, no 58, pp. 136–140.

5. Loranskaja I. D. (2013) Funkcionalnye rasstrojstva biliarnogo trakta [Functional disorders of the biliary tract]. Moscow, Forte print, (in Russia).

6. Marushko Ju. V., Nagorna K. I., Brjuzgina T. S. (2016) Klinichni projavi i zhirnokislotnij balans u ditej iz biliarnuju disfunkcieju i deficitom zaliza [Clinical manifestations and fatty acid balance in children with biliary dysfunction and iron deficiency]. *PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA*, vol. 2, no 66, pp. 116–121. doi: 10.15574/PP.2016.66.116.

7. Radchenko V. G., Shabrov A. V., Zinoveva E. N., Sitkin S. I. (2011) Zabolevaniya pecheni i zhelchevyvodyashchikh putej: rukovodstvo dlya vrachey [Liver and biliary tract diseases: a guide for doctors]. SPb: Spetslit, (in Russia).

8. Smishhuk V. V. (2015) Kliniko-patogenetichni mehanizmi rozvitku holelitiazu u ditej ta shljahi jogo zapobigannja [Clinical and pathogenetic mechanisms of cholelithiasis development in children and ways of its prevention]. PhD Thesis, Kiev, (in Ukraine).

9. Tjzhka O. V., Smishhuk V. V., Brjuzgina T. S. (2015) Znachennja biohimichnogo doslidzhennja zhovchi jak indikatora porushen' metabolizmu zhirnih kislot, fosfolipidiv ta holesterinu v ditej z holelitiazom [Significance of biochemical study of bile as an indicator of metabolic disorders of fatty acids, phospholipids and cholesterol in children with cholelithiasis]. *PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA*, vol. 1, no 61, pp. 63–67. doi: 10.15574/PP.2015.61.63.

10. Unified clinical protocol of medical care for children with diseases of the digestive system: Order of the Ministry of Health of Ukraine № 59 dated January 29, 2013. *Modern pediatrics*. vol. 4, no 20–31.

11. Shadrin O. G., Marushko T. L., Radushinska T. Ju., Marushko R. V.,

Fisun V. M., Kovalchuk A. A., Bondarenko N. Ju. (2016) Harchova neperenosimist u patogenezi funkcionalnih zahvorjuvan shlunkovo-kishkovogo traktu v ditej rannogo viku: pidhodi do diagnostiki ta likuvannja [Food intolerance in the pathogenesis of functional diseases of the gastrointestinal tract in young children: approaches to diagnosis and treatment]. *PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA*, vol. 1, no 65, pp. 104–111. doi: 10.15574/PP.2016.65.104.

12. Jaroshevskaja T. V., Sapa N. B. (2013) Primenenie preparata ursodeoksiholevoj kisloty pri lechenii disfunkcij biliarnogo trakta u detej [Application of the preparation of ursodeoxycholic acid in the treatment of biliary tract dysfunctions in children]. *Zdorov'ye rebenka*, vol. 2, no 45.

13. Alpini G., Baiocchi L., Glaser S. et al. (2002) Ursodeoxycholate and tauroursodeoxycholate inhibit cholangiocyte growth and secretion of BDL rats through activation of PKC alpha. *Hepatology*, vol. 35, pp. 1041–1052. DOI:10.1053/jhep.2002.32712.

14. Baillie J. (2010) Sphincter of Oddi dysfunction. *Curr Gastroenterol Rep*, vol. 12, no 2, pp. 130–134. doi: 10.1007/s11894-010-0096-1.

15. Beuers U., Nathanson M. H., Boyer J. L. (1993) Effects of tauroursodeoxycholic acid on cytosolic Ca²⁺ signals in isolated rat hepatocytes. *Gastroenterology*, vol. 104, pp. 604–612. PMID:8425704.

16. Beuers U., Throckmorton D. C., Anderson M. S., Isales C. M., Thasler W., Kullak-Ublick G. A. et al. (1996) Tauroursodeoxycholic acid activates protein kinase C in isolated rat hepatocytes. *Gastroenterology*, Vol. 110, pp. 1553–1563. PMID:8613063.

17. Bode N., Grebeb A., Kerksieck A. et al. (2016) Ursodeoxycholic acid impairs atherogenesis and promotes plaque regression by cholesterol crystal dissolution in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. vol. 478, no 1, pp. 356–362. doi:10.1016/j.bbrc.2016.07.047.

18. Guarino M. P., Cong P., Cicala M. et al. (2007) Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut*. vol. 56, no 6, pp. 815–820.

19. Hirschfield G. M., Mason A., Luketic V. et al. (2015) Efficacy of Obeticholic Acid in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology*. vol. 148, no 4, pp. 751–761. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.005.

20. Hofmann A. F. (1994) Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug. *Scand. J. Gastroenterol*. vol. 29, pp. 1–15. PMID: 7824870.

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=129137>.

21. Kullak-Ublick G. A., Stieger B., Hagenbuch B., Meier P. J. (2000) Hepatic transport of bile salts. *Semin Liver Dis.* vol. 20. pp. 273–292. DOI:10.1055/s-2000-9426.

22. Lazaridis K. N., Tietz P., Wu S., Kip P., Dawson P. A., LaRusso N. F. (2000) Alternative splicing of the rat sodium/bile acid transporter changes its cellular localization and transport properties. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* vol. 97. pp. 11092–11097.

23. Lazaridis K. N., Pham L., Tietz P., deGroen P., Dawson P. A., LaRusso N. F. (1997) Rat cholangiocytes absorb bile acids at their apical domain via the ileal sodium dependent bile acid transporter. *J. Clin. Invest.* vol. 100. pp. 2714–2721. DOI:10.1172/JCI119816.

24. Liddle R. A., Goldfine I. D., Rosen M. S., Taplitz R. A., Williams J. A. (1985) Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *J. Clin. Invest.* vol. 75, no 4, pp. 1144–1152. doi:10.1172/JCI11809.

25. Liddle R. A. (1994) Regulation of cholecystokinin synthesis and secretion in rat intestine. *J Nutr.*, vol. 124, no 48, pp. 1308S-1314S. PMID:8064378.

26. Lindor K. D., Kowdley K. V., Luketic V. A. C., Harrison M. E., McCashland T., Befeler A. S. (2009) High Dose Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology.* vol. 50, no 3, pp. 808–814. doi:10.1002/hep.23082.

27. Lopez B., Gonzalez A., Hermida N. et al. (2010) Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis. – P. from basic science to clinical aspects. *Am. J. Physiol. – Heart Circ Physiol.* vol. 299, no H1–H9. doi: 10.1152/ajpheart.00335.2010.

28. López-Godino O., Pérez-López E., Ferré O., Alonso S., Cadenas L. F. et al. (2017) Immunomodulatory effects of prophylactic use of ursodeoxycholic acid in allogeneic stem cell transplantation: survival analysis and potential impact on graft versus host disease. *Bone Marrow Transplantation.* vol. 52, pp. S292–S294.

29. Mehmet R. M., Bilgin C., Nuket M. et al. (2007) Effects of long term hydrophilic bile acid therapy on in vitro contraction of gallbladder

muscle strips in patients with cholesterol gallstones. *World J. Gastroenterol.*, vol. 13, no 32, pp. 4336–4339.

30. Pearson T., Caporaso J. G., Yellowhair M., Martinez J. A. et al. (2017) Abstract A18: Gut microbiota changes in response to treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA). *Cancer research.* pp. CRC16–A18. DOI: 10.1158/1538-7445.

31. Rockey D. C. (2013) Translating an understanding of the pathogenesis of hepatic fibrosis to novel therapies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 11, pp. 224–231. doi:10.1016/j.cgh.2013.01.005.

32. Roma M. G., Toledo F. D., Boaglio A. C., Basiglio C. L., Crocenzi F. A., Sánchez Pozzi E. J. (2011) Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clinical Science*, vol. 121, no 12, pp. 523–544. DOI: 10.1042/CS20110184.

33. Schliess F., Kurz A., Vom Dahl S., Haussinger D. (1997) Mitogen-activated protein kinases mediate the stimulation of bile acid secretion tauroursodeoxycholate in rat liver. *Gastroenterology*, vol. 113, pp. 1306–1314.

34. Tabibian J. H., Lindor K. D. (2017) Ursodeoxycholic Acid Treatment in Primary Sclerosing Cholangitis. *Primary Sclerosing Cholangitis.* doi:10.1007/978-3-319-40908-5_11.

35. Úriz M., Sáez E., Prieto J., Medina J. F., Banales J. M. (2011) Ursodeoxycholic acid is conjugated with taurine to promote secretin-stimulated biliary hydrocholeresis in the normal rat. *PLoS One*, vol. 6, pp. e28717. doi: 10.1371/journal.pone.0028717.

36. Wang H. H., Liu M., Li X., Portincasa P., Wang D. Q. H. (2017) Impaired intestinal cholecystokinin secretion, a fascinating but overlooked link between coeliac disease and cholesterol gallstone disease. *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 47, no 4, pp. 328–333. DOI: 10.1111/eci.12734.

37. Ward A., Brogden R. N., Heel R. C., Speight T., Avery G. S. (1984) Ursodeoxycholic acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, vol. 27, pp. 95–131. PMID: 6365507.

38. Zuo-Liang X. et al. (2003) Hydrophilic but not hydrophobic bile acids prevent gallbladder muscle dysfunction in acute cholecystitis. *Hepatology*, vol. 37, pp. 1442–1450.

Стаття надійшла до редакції 17.10.2017