

УДК 615.244:615.015:547.93

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.2.2021.233637>

Степанов Ю.М.<sup>1</sup> , Саленко А.В.<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup> Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

## Плейотропні ефекти урсодезоксихолевої кислоти

For citation: Gastroenterologia. 2021;55(2):115-121. doi: 10.22141/2308-2097.55.2.2021.233637

**Резюме.** У статті узагальнено літературні дані щодо розширення спектра застосування урсодезоксихолевої кислоти завдяки різноманітним механізмам її дії. Майже 50-річна історія вивчення її властивостей довела холеретичну, літолітичну, антиапоптичну, протизапальну, імуномодулюючу, цитопротективну, антифібротичну й гіпохолестеринемічну дії. Крім добре відомих функцій жовчних кислот показана їх роль як сигнальних, ендокринних молекул, що регулюють глюкозу, ліпіди й енергетичний метаболізм через шляхи, які опосередковуються активацією ядерного фарнезоїдного X-рецептора і рецептора G-білка клітинної поверхні TGR5. Обґрунтовано різноманітність нозологічних форм, при яких дана речовина може успішно використовуватися.

**Ключові слова:** урсодезоксихолева кислота; властивості; механізм дії; фарнезоїдний X-рецептор; TGR5

Жовчні кислоти (ЖК) є основними складовими жовчі, вони поділяються на первинні ЖК — холева кислота (ХК) і хенодезоксихолева кислота (ХДХК), вторинні ЖК — дезоксихолева кислота (ДХК) і літохолева кислота (ЛХК) і третинні ЖК — урсодезоксихолева кислота (УДХК) [1].

Первинні ЖК синтезуються в печінці з холестерину й накопичуються в жовчному міхурі. Після прийому їжі ЖК із жовчного міхура виділяються у дванадцятипалу кишку, де, у свою чергу, відбувається синтез вторинних ЖК (кишкова мікробіота модифікує первинні ЖК під час реакцій 7 $\alpha$ -дегідроксилювання, декон'югації, окиснення, епімеризації гідроксильних груп) [2].

Вторинні ЖК утворюються в процесі дегідроксилювання ХК і ХДХК відповідно. Епімеризація гідроксильних груп ХДХК під впливом гідроксистероїд-дегідрогенази приводить до утворення третинної ЖК — УДХК (рис. 1).

Далі в результаті її кон'югації з таурином утворюється тауроурсодезоксихолева кислота. Потім ЖК перенаправляються в печінку через ворітну вену (ентерогепатична циркуляція), 95 % некон'югованих ЖК реабсорбуються ентероцитами в процесі пасивної ди-

фузії в порожній і товстій кишці, а кон'юговані ЖК завдяки активній дифузії поглинаються в клубовій кишці за допомогою специфічних ЖК натрійзалежних транспортних білків. 5 % некон'югованих ЖК виводяться з фекаліями. Більшість ЖК, адсорбованих ентероцитами й секретованих у ворітну вену, надходять до печінки для рециркуляції. 10 % ЖК потрапляють у системну циркуляцію [2, 4].

Особливу увагу клініцистів і вчених привертає УДХК. Її хімічну структуру було визначено японським хіміком Т. Iwasaki в 1936 р. У 1954 р. японський вчений Т. Kanazawa і співавт. вперше синтезували УДХК і описали метод її синтезу [5].

Застосування УДХК у медицині почалося у другій половині ХХ століття, коли в 1957 р. компанія Токуо Tanabe (Японія) зареєструвала її під торговою назвою Urso, що стало поштовхом для вивчення й відкриття цілющих властивостей УДХК, які тривають і донині.

За сучасними уявленнями, УДХК має холеретичну, літолітичну, антиапоптичну, протизапальну, імуномодулюючу, цитопротективну, антифібротичну й гіпохолестеринемічну дію, що можуть відбуватися одночасно за декількома різними механізмами [2, 5, 6].

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Саленко Альбіна Володимирівна, кандидат медичних наук, асистент кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО, Дніпровський державний медичний університет, Слобожанський пр., 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: [albina77@3g.ua](mailto:albina77@3g.ua), контактний телефон +38 (050) 58 26 423.

For correspondence: Albina Salenko, SM, Department of therapy, cardiology and family medicine, Dnipro State Medical University, Slobozhansky avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: [albina77@3g.ua](mailto:albina77@3g.ua); phone +38 (050) 58 26 423.

Full list of authors information is available at the end of the article.

Механізми дії УДХК:

- **холеретичний:** досягається витісненням пулу токсичних гідрофобних ЖК за рахунок конкурентного захвату в клубовій кишці; індукцією бікарбонатного холерезу, що приводить до посилення виведення гідрофобних ЖК у кишечник; стимуляцією екзоцитозу в гепатоцитах шляхом активації  $Ca^{2+}$ -залежної  $\alpha$ -протеїнкінази, що веде до зменшення концентрації гідрофобних ЖК;
- **літолітичний:** зменшення вмісту холестерину в жовчі із зниженням її літогенності; стимуляція виходу холестерину з конкрементів у жовч; модуляція структури і складу змішаних міцел у жовчі з великим вмістом фосфоліпідів; зменшення кишкової абсорбції холестерину; зниження синтезу холестерину в печінці; збільшення постпрандіальної скоротливості жовчного міхура;
- **антиапоптичний:** зниження концентрації іонізованого кальцію в клітинах; активація рецепторів епідермального фактора росту, що запобігає вивільненню мітохондріального цитохрому С з блокадою активації каспаз і апоптозу гепатоцитів і холангіоцитів; інгібування пошкодження клітин, що викликається токсичними жовчними кислотами/алкоголем/вірусами; перешкоджання збільшенню експресії фактора некрозу пухлини  $\alpha$ ; регуляція проникності мітохондріальної мембрани; інгібування перекисного окиснення ліпідів і стимуляція антиоксидантної активності; зміна метаболізму простагландинів і жирних кислот; пряме зв'язування УДХК з глюкокорти-

коїдними рецепторами й транслокація зазначеного комплексу в ядро клітини;

- **протизапальний:** помірно пригнічує експресію HLA-антигенів I класу на гепатоцитах і продукцію прозапальних цитокінів, фагоцитоз, реакції перекисного окиснення. УДХК покращує показники клітинного імунітету в м'язовій оболонці жовчного міхура у пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою. Інгібування активації NF- $\kappa$ B УДХК зумовлює пригнічення синтезу ключових прозапальних цитокінів;

— **імуномодулюючий:** виявляється в зниженні експресії молекул HLA I класу на гепатоцитах і HLA II класу на холангіоцитах, а також в зменшенні продукції Th1- і Th2-цитокінів (фактор некрозу пухлини,  $\gamma$ -інтерферон, інтерлейкіни-1, -2, -4 і -6) і синтезу імуноглобулінів;

— **цитопротективний:** утворення подвійних молекул, що вбудовуються в клітинну мембрану, з підвищенням стійкості до токсичного впливу; зменшення концентрації токсичних ЖК; утворення змішаних міцел з токсичними ЖК (ХДХК, ЛХК, ДХК);

— **антифібротичний:** зменшення вивільнення мітохондріального цитохрому С, лужної фосфатази й лактатдегідрогенази; інгібування проліферативної активності фібробластів, зменшення функціональної активності зірчастих клітин, безпосереднє пригнічення перисинусоїдального колагенуутворення;

— **гіпохолестеринемічний:** полягає в зменшенні всмоктування холестерину в кишечнику, зниженні його синтезу в печінці й екскреції в жовч.

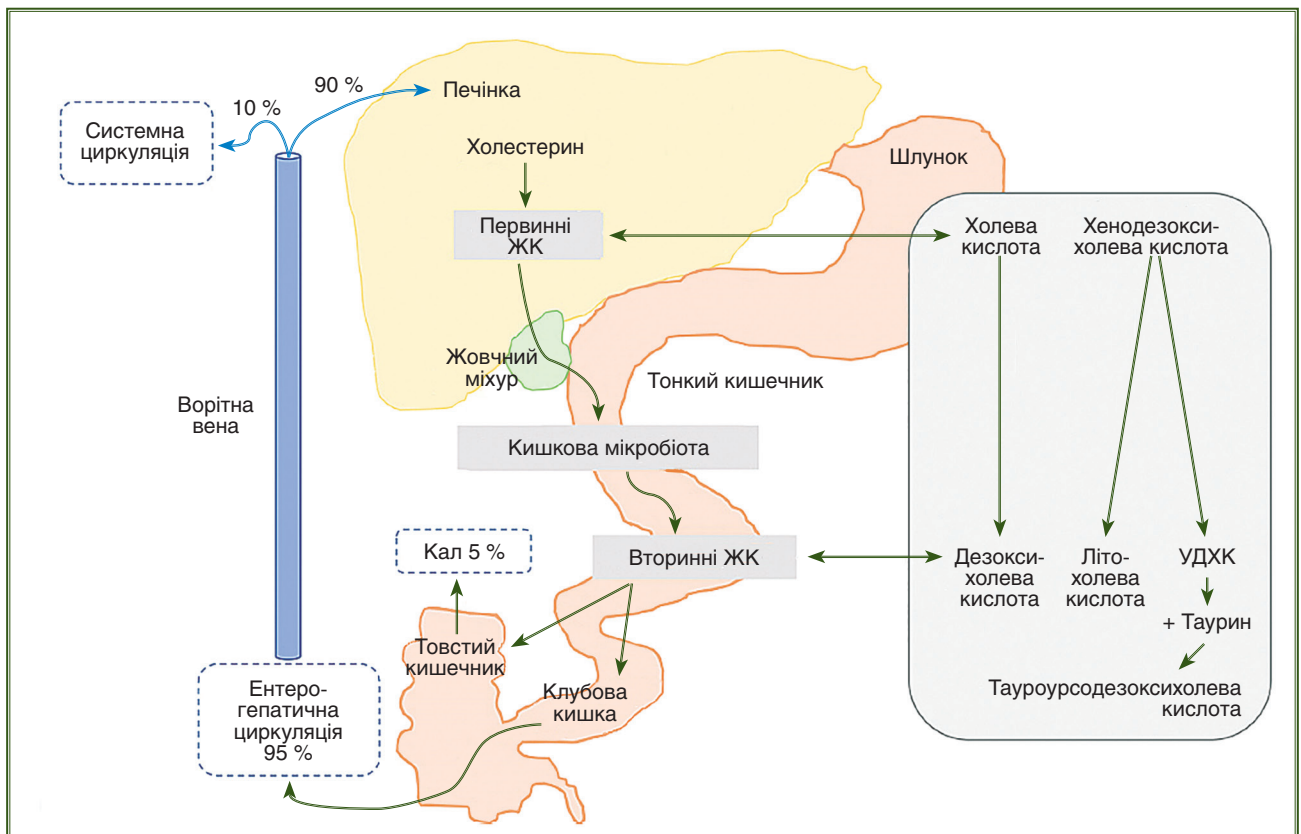


Рисунок 1 — Синтез і циркуляція жовчних кислот [3]

Хоча основні ефекти УДХК відомі й обґрунтовуються численними, у тому числі експериментальними, дослідженнями [4–8], механізми її дії досі вивчаються, особливо на субклітинному рівні. У цьому аспекті привертає увагу теорія біліарної гідрокарбонатної «парасольки».

Згідно з цією теорією холангіоцити захищають свою апікальну поверхню від неполярних гідрофобних мономерів ЖК, солі яких індукують їх апоптоз [9].

Головною у цьому процесі є секреція  $\text{HCO}_3^-$  у кількостях досить високих, щоб сформувати «парасольку»  $\text{HCO}_3^-$  на зовнішній поверхні апікальної мембрани. Тобто біліарна «парасолька» забезпечує захисний бар'єр холангіоцитів проти ЖК і запобігає накопиченню токсичних ЖК у клітинах.

Порушення нормальної експресії специфічних поверхневих рецепторів холангіоцитів (TRG5, P2Y), що беруть участь в утворенні  $\text{HCO}_3^-$ , може послабити біліарну «парасольку» й сприяти розвитку фіброзуючого або склерозуючого холангіту [10].

Доведено, що терапевтичні агенти, такі як УДХК або нор-УДХК, стабілізують біліарну «парасольку»  $\text{HCO}_3^-$ . Крім того, показано, що біліарна «парасолька» має здатність посилювати потік жовчі, що знижує токсичність за рахунок зменшення часу проходження жовчі [8, 9].

Останніми роками увагу дослідників привертають гіпохолестеринемічний і гіполіпідемічний ефекти

УДХК. Відомо, що ЖК є сигнальними молекулами, що здатні активувати спеціальні рецептори, які впливають на метаболізм ЖК і ліпідів [11, 12]. Найбільш вивченими є фарнезоїдний X-рецептор (FXR) (бере участь у регуляції біосинтезу й транспорту ЖК) і мембранний рецептор Такеда-G-білка 5 (TGR5), що зумовлює появу системних сигнальних ефектів за межами ентеро-гепатичних тканин.

FXR — ядерний рецептор, ендогенним лігандом якого є ЖК. Зв'язуючись з ЖК у цитоплазмі, FXR транспортується в ядро, де активує експресію безлічі генів. Так, активація FXR позитивно впливає на гомеостаз ліпідів, ЖК і глюкози, приводить до зниження рівня запалення в пошкодженій печінці й прискорює її регенерацію [13, 14].

G-білковий рецептор TGR5 був описаний через три роки після відкриття FXR, він також активується за допомогою ЖК. У людини ген TGR5 локалізується на хромосомі 2q35. Рецептор включає сім трансмембранних спіралей, три позаклітинні петлі, які сприяють зв'язуванню ліганда, і три внутрішньоклітинні петлі, які беруть участь в опосередкованій передачі сигналу всередину клітини за течією сигнальних молекул [15]. Був доведений широкий розподіл рецепторів у тканинах тварин і людини, у тому числі у вісцеральних органах, головному й спинному мозку, клітинах ендокринних залоз, адипоцитах, а також імунних органах, таких як селезінка й лімфатичні вузли [16, 17].

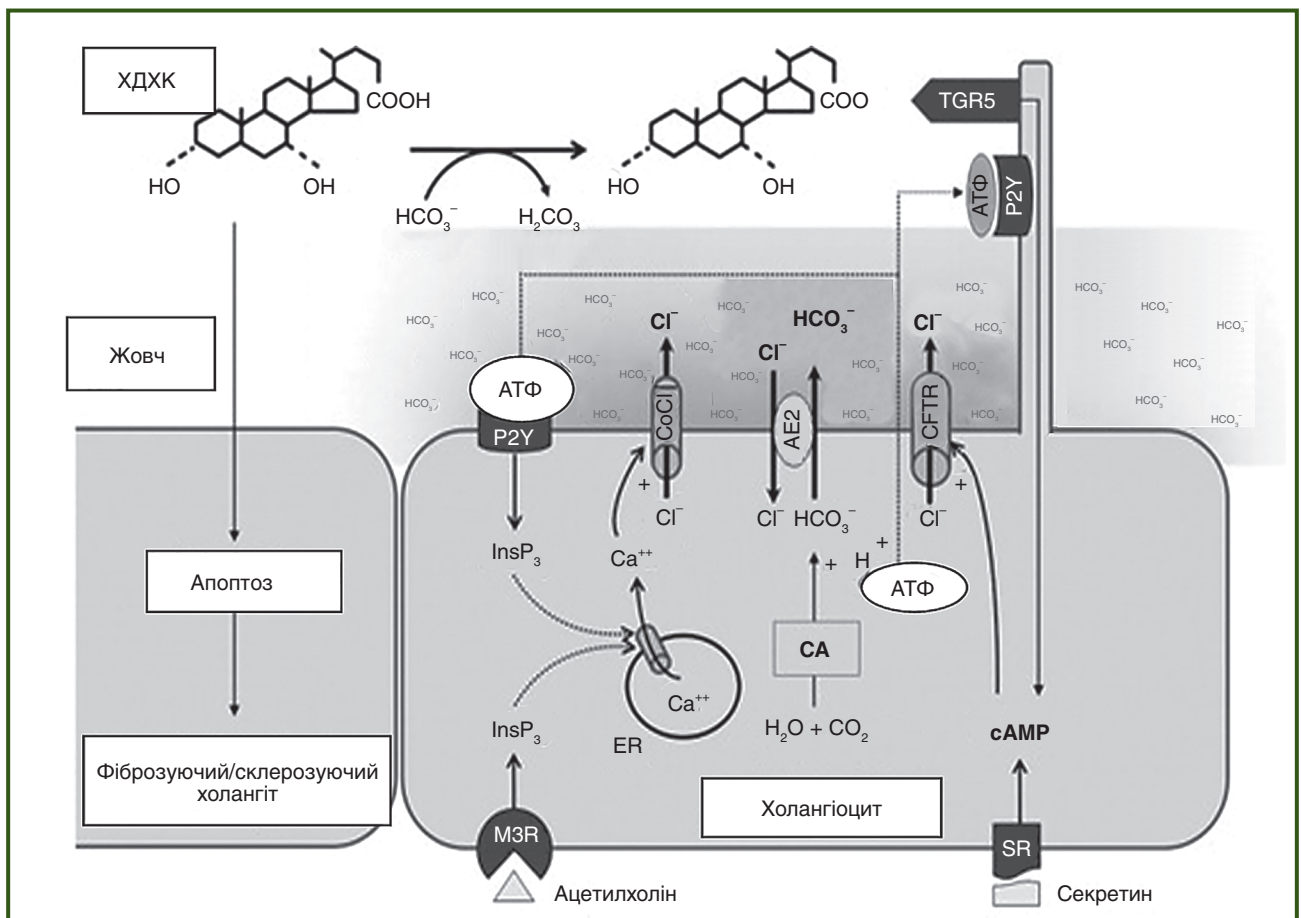


Рисунок 2 — Біліарна гідрокарбонатна «парасолька» [9]

Так, активація FXR і TGR5 під дією ЖК призводить до інгібування гліконеогенезу й сприяє синтезу глікогену в печінці, глюкозоопосередкованому вивільненню інсуліну в підшлунковій залозі, збільшенню витрати енергії, особливо в скелетній мускулатурі й коричневій жировій тканині. У головному мозку під дією ЖК TGR5-опосередкованого сигнального шляху з'являється відчуття ситості (рис. 3).

Основна робота з вивчення ролі FXR у цих процесах була проведена на мишачих моделях.

В експерименті на мишах доведено, що стимуляція FXR зменшує тригліцеридемію і рівень тригліцеридів у печінці за допомогою зниження експресії ліпогенних генів і їх регуляторів, включаючи стерол-регулюючий білок-1c (SREBP1c), синтазу жирних кислот (FASN), і навпаки, дефіцит FXR у мишей призводить до значної гіпертригліцеридемії [18]. Отже, ЖК, зв'язуючись із FXR, відіграють роль метаболічних інтеграторів у контролі рівня жирів і глюкози, а також регулюють енергетичний метаболізм, модулюючи експресію генів.

Так, в експерименті цілеспрямоване руйнування TGR5 не призводить до порушення органогенезу й зниження фертильності. У той же час у печінці збільшується експресія цитохромів і білків, залучених до синтезу й транспорту ЖК, проте концентрація ЖК у крові не підвищується. З іншого боку, TGR5-негативні миші мають порушення архітекtonіки епітеліоцитів кишечника, що призводить до значного збільшення

кишкової проникності, пов'язаної з надлишковою клітинною експресією основних білків в епітеліальних клітинах ободової кишки [19].

Також отримані дані про гендерні відмінності, пов'язані з регулюванням метаболічних процесів через TGR5. Доведено значне підвищення маси тіла при дієті з високим вмістом жирів у TGR5-негативних особин жіночої статі [19].

Антиатеросклеротична дія активації TGR5 проявляється зменшенням розміру атеросклеротичних бляшок і зниженням активності запального процесу всередині самої атеросклеротичної бляшки. Так, більш виражений вплив на процес формування атеросклеротичних змін при активації TGR5 відзначається у TGR5-позитивних мишей, тоді як у TGR5-негативних особин цей ефект менш помітний. Крім того, в експериментальних дослідженнях на ендотеліальних клітинах активація TGR5 збільшує вироблення оксиду азоту (NO), що є однією з ключових антиатерогенних молекул [20].

Привертають увагу дані експериментальних досліджень щодо відмінностей профілю ЖК у сироватці крові у хворих з коронарним атеросклерозом і без нього. Виявлено, що при атеросклеротичному ураженні відзначається вірогідне зниження концентрації ЛХК — одного з найбільш потужних активаторів TGR5 [21]. Можливо, нестача ЛХК може зменшувати проти-запальну TGR5-сигналізацію на макрофаги. Однак ця ідея вимагає подальшого вивчення.

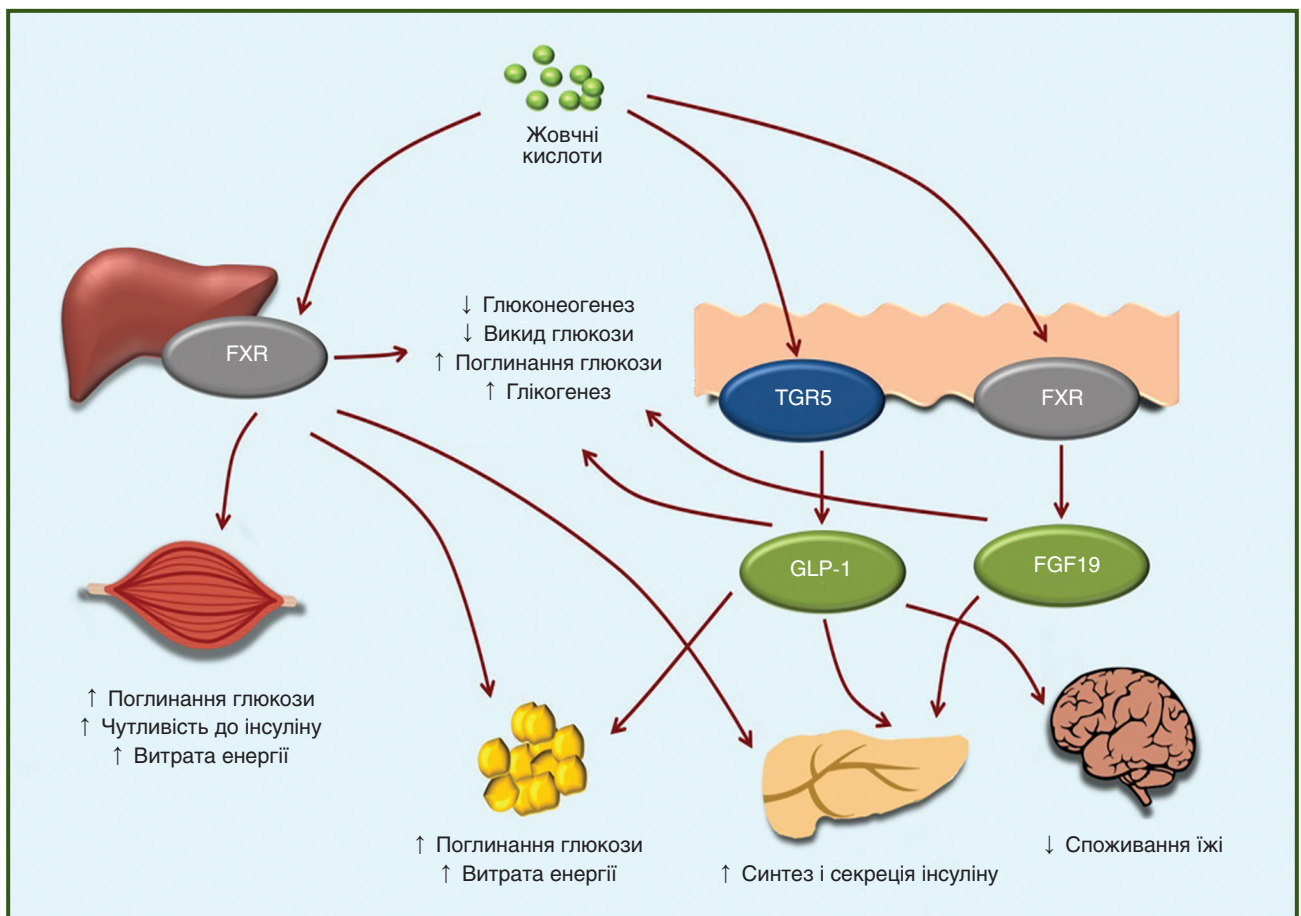


Рисунок 3 — Сигнальні шляхи метаболізму глюкози, обумовлені ЖК [17]

В інших експериментальних дослідженнях показано, що стимуляція TGR5 індукує секрецію глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) ентерохромафінними клітинами кишечника, у відповідь на що підвищується синтез інсуліну бета-клітинами підшлункової залози. Отримані результати дозволяють розглядати стимуляцію TGR5 як мішень у лікуванні цукрового діабету. Це підтверджено в клінічному дослідженні на здорових добровольцях, яким у формі ректальних клізм вводили таурохолат натрію (агоніст TGR5), що призводило до швидкого збільшення концентрації циркулюючого ГПП-1 [22].

У даний час велика кількість досліджень присвячена вивченню терапевтичних ефектів УДХК як у моно-, так і комбінованій терапії.

У клінічному дослідженні Л.А. Звенигородської і співавт. доведена необхідність одночасного застосування препаратів УДХК при призначенні статинів хворим з атерогенною дисліпідемією і вираженим цитолітичним синдромом [23]. Ця комбінація приводить до нормалізації біохімічних проб печінки і позитивної динаміки в структурі печінки. Так, за даними морфології, на початку в пацієнтів при біопсії печінки індекс гістологічної активності (ІГА) становив 8 (1-3-3-1), за висновком з дослідження біоптату мав місце хронічний портальний і лобулярний гепатит низького ступеня активності. Після лікування препаратом УДХК у дозі 1 г/добу і симвастатином 10 мг/добу упродовж 5 місяців при повторному дослідженні рівень ІГА становив 2 (0-0-1-1), а за висновком з дослідження біоптату мав місце хронічний вогнищевий портальний гепатит мінімального ступеня активності. Отже, на тлі комбінованої терапії статинами і УДХК відзначена позитивна динаміка, яка полягає в переході дисліпідемії Ів ступеня у менш атерогенну — Іа ступеня. Також за даними контрольної біопсії печінки відзначені зменшення ІГА, нормалізація діаметра портальних трактів, зменшення їх фіброзу й інфільтрації лімфоцитами, відсутність перипортальних некрозів, гіперплазії ретикуло-ендотеліальної системи, зменшення ознак холестази.

В іспанському дослідженні R. Caberas Gelabert показано, що при призначенні комбінованої терапії симвастатином (20 мг/добу) і УДХК (300 мг/добу) протягом 4 міс. порівняно з монотерапією симвастатином (40 мг/добу) було досягнуто більш виражене зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності ( $p = 0,0034$ ). Аналогічний результат був отриманий в цьому ж дослідженні у групі хворих, які приймали аторвастатин (20 мг/добу) і УДХК (300 мг/добу) 4 міс., порівняно з монотерапією аторвастатином в дозі 40 мг/добу ( $p = 0,0037$ ). Це дає змогу дійти висновку, що ефективність комбінації УДХК і малих доз статинів вища, ніж при використанні їх подвійної дози [5].

Французькими вченими також вивчалися гіполіпідемічні властивості УДХК у пацієнтів із синдромом короткого кишечника, які перебували на парентеральному харчуванні й отримували УДХК (20 мг/кг/добу) протягом 4 місяців [24]. Доведено, що синдром короткого кишечника асоційований з вираженою

дисліпідемією (обумовленою зниженням концентрації ЖК/мальабсорбцією) і патологією печінки, індукованою недостатністю кишечника. Проаналізувавши отримані результати, автори дійшли висновку, що прийом УДХК сприяв вірогідному ( $p < 0,05$ ) зниженню синтезу холестерину, зменшенню фракційної швидкості синтезу холестерину й тригліцеридів, що дало змогу рекомендувати призначати УДХК пацієнтам із синдромом короткого кишечника для корекції дисліпідемії [24].

Вивчення специфічних властивостей ЖК, їх внутрішньої активності й селективності щодо певних рецепторів спонукало до розробки нових модуляторів цих рецепторів з покращеними фармакокінетичними й фармакодинамічними профілями. Це привело до синтезу декількох напівсинтетичних похідних ЖК.

Особливий інтерес становлять нові препарати, які перебувають у ІІІ фазі клінічних досліджень.

Обетихолева кислота — напівсинтетичне похідне ХДХК, функціонує як агоніст фарнезоїдного X-рецептора. Зареєстрована в США і схвалена Європейським медичним агентством для лікування первинного біліарного холангіту в дорослих пацієнтів у комбінації з УДХК у тих випадках, коли є адекватна відповідь на монотерапію УДХК [8, 25]. Монотерапія обетихолевою кислотою призначається, коли пацієнти не можуть отримувати лікування УДХК. На сьогодні даний препарат вивчається в клінічному дослідженні ІІІ фази під назвою REGENERATE, тривалість дослідження — 6 років.

Ще один препарат, який перебуває в ІІІ фазі клінічних досліджень, це елафібранор. Він служить подвійним ( $\alpha$ -,  $\delta$ -) агоністом PPAR-рецепторів. Ефективність і безпеку елафібранору вивчали в подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому міжнародному дослідженні ІІв фази GOLDEN-505. Елафібранор вірогідно знижував рівні загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, підвищував концентрацію ліпопротеїдів високої щільності, сприяв нормалізації глюкози в осіб із цукровим діабетом. Отримані дані і далі вивчаються в дослідженні ІІІ фази під назвою RESOLVE-IT [25].

Новий актуальний напрямок — дослідження нейропротективних властивостей УДХК. В експерименті УДХК істотно покращує функції і морфологію мітохондрій, на що вказує підвищення АТФ, падіння рівня фактора некрозу пухлини, зниження активності каспаз 8, 9 і 3, позитивно впливає на функціонування дофамінергічних нейронів, покращуючи вироблення дофаміну в смугастому тілі, у зв'язку з антиапоптичною і протизапальною дією знижує нейротоксичність. Вищезазване може бути перспективним для лікування хвороби Паркінсона, Хантінгтона та інших нейродегенеративних захворювань [26].

Іншою цікавою властивістю УДХК, що вивчається в аспекті нейродегенеративних захворювань, є здатність впливати на утворення/перетворення пріонів. Пріони — особливий клас інфекційних агентів, білки з аномальною тривимірною структурою. Використовуючи функції живих клітин, вони здатні згортати в ано-

мальні структури нормально укладені білки. При цьому запускається ланцюгова реакція, що призводить до утворення амілоїдів. Захворювання, що викликаються пріонами (куру, хвороба Крейтцфельда — Якоба), у даний час вважаються невиліковними, оскільки пріони мають надзвичайно високу стабільність. На моделях культур клітин мозку мишей, гостро й хронічно інфікованих пріонами, вдалося показати, що в присутності УДХК істотно знижується перетворення пріонних білків в аномальні. УДХК забезпечувала зменшення астроцитозу й вірогідно збільшувала виживання пріон-інфікованих мишей. Отже, УДХК може вважатися перспективним препаратом для лікування пріонних захворювань, діючи як на конверсію пріонних білків, так і нейропротективно [27].

Плейотропні ефекти УДХК у довгостроковій перспективі приводять до уповільнення прогресування захворювання, істотного збільшення тривалості життя, покращання суб'єктивного статусу і якості життя. А з такою кількістю ефектів пов'язана різноманітність нозологічних форм, при яких дана речовина може успішно використовуватися.

Оптимальним лікарським препаратом урсодезокси-холової кислоти є Урсофальк. Урсофальк виробляється в Німеччині з 1979 р. на заводі Losan Pharma з якісної субстанції та із застосуванням найсучасніших технологій. Це дозволяє забезпечити більш високу стабільність діючої речовини порівняно з іншими препаратами УДХК. Відповідно більш висока стабільність діючої речовини забезпечує більш високу клінічну ефективність препарату Урсофальк, надійний і тривалий клінічний ефект. Практично всі дослідження з клінічної ефективності УДХК проводилися із застосуванням оригінального німецького препарату Урсофальк починаючи з 1979 року. На сьогодні опубліковано більше ніж 4 тисячі наукових робіт з Урсофальком. Це підтверджує високу якість препарату, і саме Урсофальк застосовується в більшості країн Євросоюзу.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Під час написання даної роботи не було якогось фінансування.

**Внесок авторів:** Степанов Ю.М. — концепція і дизайн дослідження; Саленко А.В. — аналіз літературних джерел, огляд літератури, редагування статті.

## References

1. Monte MJ, Marin JJ, Antelo A, Vazquez-Tato J. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J Gastroenterol*. 2009 Feb 21;15(7):804-816. doi:10.3748/wjg.15.804.
2. Kazulin AN, Shestakov VA, Goncharenko AY, Kalyagin IE, Pavleeva EE. Practice and prospects of clinical application of ursodeoxycholic acid preparations. *RMJ. Medical Review*. 2018;(3):45-52. (in Russian).
3. Daruich A, Picard E, Boatright JH, Behar-Cohen F. Review: The bile acids urso- and tauroursodeoxycholic acid as neuroprotective therapies in retinal disease. *Mol Vis*. 2019 Oct 14;25:610-624.
4. Mertens KL, Kalsbeek A, Soeters MR, Eggink HM. Bile acid signaling pathways from the enterohepatic circulation to the central nervous system. *Front Neurosci*. 2017 Nov 7;11:617. doi:10.3389/fnins.2017.00617.
5. Drapkina OM, Bueverova EL. Ursodeoxycholic acid: a therapeutic niche in an internist's practice. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(4):84-90. (in Russian).
6. Minushkin ON, Frolova AA, Shindina TS, Kropova OE, Mikhailova EV. Ursodeoxycholic acid in the gastroenterological practice. *RMJ. Medical Review*. 2018;(1-1):18-22. (in Russian).
7. Zhang Y, Zheng X, Huang F, et al. Ursodeoxycholic Acid Alters Bile Acid and Fatty Acid Profiles in a Mouse Model of Diet-Induced Obesity. *Front Pharmacol*. 2019 Jul 25;10:842. doi:10.3389/fphar.2019.00842.
8. Vinnitskaya EV, Absandze KG, Arkhipova EV, et al. Primary Biliary Cholangitis and Ursodeoxycholic Acid: Therapy Progress and Challenges. *Doctor Ru*. 2019;(158):33-39. doi:10.31550/1727-2378-2019-158-3-33-39. (in Russian).
9. Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LJ, Kremer AE, Jansen PL, Elferink RP. The biliary HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology*. 2010 Oct;52(4):1489-1496. doi:10.1002/hep.23810.
10. Klabukov ID, Krasilnikova OA, Lyundup AV, Dyuzheva TG. Immunological causes of gallstone disease (original hypothesis). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(6):134-142. (in Russian).
11. Copple BL, Li T. Pharmacology of bile acid receptors: Evolution of bile acids from simple detergents to complex signaling molecules. *Pharmacol Res*. 2016 Feb;104:9-21. doi:10.1016/j.phrs.2015.12.007.
12. 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 Jun;62(6):1398-1404. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.034.
13. Bogolyubova AV, Mayorov AY, Mishina EE, Schwartz AM, Belousov PV. Farnesoid X receptor (FXR) as a potential therapeutic target in nonalcoholic fatty liver disease and associated syndromes. *Diabetes mellitus*. 2017;20(6):449-453. doi:10.14341/DM9374. (in Russian).
14. Mosińska P, Szczepaniak A, Fichna J. Bile acids and FXR in functional gastrointestinal disorders. *Dig Liver Dis*. 2018 Aug;50(8):795-803. doi:10.1016/j.dld.2018.05.016.
15. Arab JP, Karpen SJ, Dawson PA, Arrese M, Trauner M. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology*. 2017 Jan;65(1):350-362. doi:10.1002/hep.28709.
16. Ichikawa R, Takayama T, Yoneno K, et al. Bile acids induce monocyte differentiation toward interleukin-12 hypo-producing dendritic cells via a TGR5-dependent pathway. *Immunology*. 2012 Jun;136(2):153-162. doi:10.1111/j.1365-2567.2012.03554.x.
17. Đanić M, Stanimirov B, Pavlović N, et al. Pharmacological Applications of Bile Acids and Their Derivatives in the Treatment of Metabolic Syndrome. *Front Pharmacol*. 2018 Dec 3;9:1382. doi:10.3389/fphar.2018.01382.
18. Hu J, Hong W, Yao KN, Zhu XH, Chen ZY, Ye L. Ursodeoxycholic acid ameliorates hepatic lipid metabolism in LO2 cells by regulating the AKT/mTOR/SREBP-1 signaling pathway. *World J Gastroenterol*. 2019 Mar 28;25(12):1492-1501. doi:10.3748/wjg.v25.i12.1492.
19. Cipriani S, Mencarelli A, Chini MG, et al. The bile acid receptor GPBAR-1 (TGR5) modulates integrity of intestinal barrier and immune response to experimental colitis. *PLoS One*. 2011;6(10):e25637. doi:10.1371/journal.pone.0025637.

20. Kida T, Tsubosaka Y, Hori M, Ozaki H, Murata T. Bile acid receptor TGR5 agonism induces NO production and reduces monocyte adhesion in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013 Jul;33(7):1663-1669. doi:10.1161/ATVBAHA.113.301565.

21. Duboc H, Aelion H, Rainteau D, et al. Crosstalk between the hepatologist and the cardiologist: a future place for the lithocholic acid as a coronary atheroma risk factor? *Hepatology.* 2012 Dec;56(6):2426. doi:10.1002/hep.25839.

22. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2009 Sep;10(3):167-177. doi:10.1016/j.cmet.2009.08.001.

23. Zvenigorodskaia LA, Mel'nikova NV. Lipid-lowering therapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease: the place of hepatoprotectors. *Consilium Medicum. Gastroenterology.* 2009;(1):32-36. (in Russian).

24. Mouillot T, Beylot M, Draï J, et al. Effect of bile acid supplementation on endogenous lipid synthesis in patients with short

bowel syndrome: A pilot study. *Clin Nutr.* 2020 Mar;39(3):928-934. doi:10.1016/j.clnu.2019.03.037.

25. Maevskaya MM. Features of the therapy of non-alcoholic fatty liver disease in comorbid patients. *Meditsinskiy sovet.* 2020;(21):136-143. doi:10.21518/2079-701X-2020-21-136-143. (in Russian).

26. Abdelkader NF, Safar MM, Salem HA. Ursodeoxycholic Acid Ameliorates Apoptotic Cascade in the Rotenone Model of Parkinson's Disease: Modulation of Mitochondrial Perturbations. *Mol Neurobiol.* 2016 Mar;53(2):810-817. doi:10.1007/s12035-014-9043-8.

27. Cortez LM, Campeau J, Norman G, et al. Bile Acids Reduce Prion Conversion, Reduce Neuronal Loss, and Prolong Male Survival in Models of Prion Disease. *J Virol.* 2015 Aug;89(15):7660-7672. doi:10.1128/JVI.01165-15.

Отримано/Received 10.05.2021

Рецензовано/Revised 17.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 25.05.2021 ■

#### Information about authors

Yu.M. Stepanov, MD, PhD, DSc, Professor, Director of the State Institution "Institute Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; Chief Specialist of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine in Gastroenterology and Dietetics, Honored Doctor of Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6721-2468>.

A. Salenko, CM, Department of therapy, cardiology and family medicine, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine;; e-mail: albina77@3g.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7692-7118>.

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

**Information about funding.** There was no financial support during this investigation.

**Contribution of authors:** Stepanov Y.M. — concept and design of article; Salenko A.V. — analysis of sources, literature review, editing of article.

Yu.M. Stepanov<sup>1</sup>, A.V. Salenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup> Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

### Pleiotropic effects of ursodeoxycholic acid

**Abstract.** The article summarizes the literature data on the expansion of the range of application of ursodeoxycholic acid due to its various mechanisms of action. Almost 50-year history of the study of its properties has proven choleric, litholytic, antiapoptotic, anti-inflammatory, immunomodulatory, cytoprotective, antifibrotic and hypocholesterolemic effects. In addition to the well-known functions of bile acids, their role has been shown as signa-

ling, endocrine molecules that regulate glucose, lipids, and energy metabolism through pathways mediated by the activation of the nuclear receptor of the farnesoid X receptor and the cell surface G protein-coupled receptor, TGR5. The variety of nosological forms in which this substance can be successfully used is substantiated.

**Keywords:** ursodeoxycholic acid; properties; mechanism of action; farnesoid X receptor; TGR5