

Урсодеоксихолевая кислота и неожиданные сферы ее применения

А.Р. Рейзис, e-mail: bobandara@mail.ru

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 34

Резюме

Введение. Урсодеоксихолевая кислота (УДХК) пришла в современную медицину в 1970-е гг. как потенциальный растворитель мелких желчных камней. Но уже в 1980-е гг. появились клинические исследования, показывающие улучшение биохимических показателей при использовании УДХК при других заболеваниях печени. Эти работы положили начало повсеместному активному изучению клинических возможностей и разнообразных терапевтических эффектов УДХК при различных заболеваниях, в том числе и за пределами печени. Сегодня во всем мире препараты УДХК являются пожизненной основой лечения первичного склерозирующего холангита (ПСХ). Она показана при всех видах гепатитов: инфекционных, токсических, лекарственно-индуцированных, аутоиммунных и др. Можно констатировать, что история изучения и внедрения препаратов УДХК в медицину – это история расширения сфер ее применения, которое продолжается по сей день. Цель обзора – представить результаты применения препаратов УДХК за пределами традиционного круга холестатических заболеваний печени, причины и возможности использования их в других областях медицины.

Основные положения. Показано, что УДХК, исходно предназначенная для лечения холестатических заболеваний печени, обладает наряду с известными антиоксидантным, антифибротическим и иммуномодулирующим эффектами доказанным основополагающим апоптоз-регулирующим действием. Это позволяет ей иметь в качестве возможной терапевтической мишени целый ряд внепеченочных заболеваний, таких как поражения ЖКТ (ВЗК, клостридиозы, лучевые и лекарственные поражения кишечника и др.), заболевания сердечно-сосудистой системы, нейродегенеративные болезни (болезнь Альцгеймера, Паркинсона, БАС), прионные заболевания (куру, Крейтцфельда – Якоба) и ряд других.

Заключение. По современным воззрениям УДХК может рассматриваться как уникальный препарат универсального цитопротекторного действия, расширение терапевтических возможностей которого перспективно и подлежит дальнейшему многостороннему изучению.

Ключевые слова: урсодеоксихолевая кислота, механизмы действия, апоптоз, терапевтические эффекты, новые области применения

Для цитирования: Рейзис А.Р. Урсодеоксихолевая кислота и неожиданные сферы ее применения. *Медицинский совет*. 2020;(5):77–85. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-77-85.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ursodeoxycholic acid and its unexpected application areas

Ara R. Reyzis, e-mail: bobandara@mail.ru

Central Research Institute of Epidemiology; 34, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

Abstract

Introduction. Ursodeoxycholic acid (UDCA) came into modern medicine in the 1970s as a potential solvent for small gallstones. But as early as the 1980s, there were clinical studies to improve biochemical indices when using UDCA in other liver diseases. These studies initiated a worldwide active study of the clinical possibilities and various therapeutic effects of UDCA in various diseases, including those beyond the liver. Today, worldwide, UDCA drugs are the lifelong basis for the treatment of primary sclerosing cholangitis (PSC). It is indicated for all types of hepatitis: infectious, toxic, drug-induced, autoimmune and others. It can be stated that the history of study and introduction of UDCA drugs in medicine is the history of the expansion of its application areas, which continues to this day. The purpose of the review is to present the results of the use of UDCA drugs outside the traditional circle of cholestatic liver diseases, the causes and possibilities of their use in other areas of medicine.

Main principles. It has been shown that UDCA, originally designed for the treatment of cholestatic liver diseases, along with the known antioxidant, antifibrotic and immunomodulatory effects has a proven fundamental apoptosis regulatory effect. This allows it to have as a possible therapeutic target a whole range of extrahepatic diseases, such as gastrointestinal lesions (IBD, clostridiosis, radiation and medical intestinal lesions, etc.), diseases of the cardiovascular system, neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease, Parkinson's disease, ALS), prion diseases (Kuru, Creutzfeldt-Jakob disease) and a number of others.

Conclusion. According to modern views, UDCA can be considered as a unique drug of universal cytoprotective action, the expansion of its therapeutic possibilities is promising and is subject to further multilateral study.

Keywords: ursodeoxycholic acid, mechanisms of action, apoptosis, therapeutic effects, new application areas

For citation: Reyzis A.R. Ursodeoxycholic acid and its unexpected application areas. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):77–85. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-77-85.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – гидрофильный стереоизомер хенодезоксихолевой кислоты и единственная нетоксичная из желчных кислот – является составной частью желчи медведя («урсос» – медведь) и используется в медицине более 3000 лет (китайская медицина, индийские веды, Авиценна и др.).

В качестве химически очищенного медицинского препарата орального применения УДХК пришла в современную медицину в 70-е гг. прошлого столетия как потенциальный растворитель мелких желчных камней. Но уже в 1980-е гг. появились клинические исследования, говорящие об улучшении биохимических показателей при использовании УДХК при других заболеваниях печени. Эти работы положили начало повсеместному активному изучению клинических возможностей и разнообразных терапевтических эффектов УДХК, которое продолжается по сей день.

Традиционно и широко препараты УДХК выступают в современной медицине в качестве основных, применяемых при заболеваниях печени. Будучи практически нетоксичным препаратом, не имеющим возрастных ограничений, УДХК востребована как патогенетическое средство при всех холестатических заболеваниях печени (за исключением внепеченочной обтурации), в частности является во всем мире пожизненной основой лечения первичного склерозирующего холангита (ПСХ). Она показана при всех видах гепатитов: инфекционных, токсических, лекарственно-индуцированных, аутоиммунных и др. И сегодня можно констатировать, что история изучения и внедрения препаратов УДХК в медицину – это история расширения сфер ее применения.

Цель обзора – представить результаты применения препаратов УДХК за пределами традиционного круга холестатических заболеваний печени, причины и возможности использования их в необычных, новых областях современной медицины.

УДХК – УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ЦИТОПРОТЕКТОР

Клинический успех УДХК опирается на широкий спектр механизмов действия этой кислоты (антихолестатический, литолитический, гепатопротекторный, гипохолестеринемический, антиоксидантный, антифибротический и иммуномодулирующий). Все они важны и хорошо доказаны. Но основополагающим и выдвигающим УДХК в число уникальных препаратов универсального цитопротективного действия является сравнительно недавно выявленная и активно изучаемая способность регуляции апоптоза [1–12].

Апоптоз (медленная запрограммированная смерть клетки), его «сбой» – это фундаментальная основа большинства патологических состояний всех клеток организма, включая и механизм старения. Удержание уровня апоптоза в нормальных биологических пределах – одна из важнейших констант, обеспечивающих противостояние этим состояниям: резкий подъем ускоряет гибель

клетки, а снижение способствует бесконтрольному опухолевому росту. Нами еще в начале 2000-х гг. на примере вирусных гепатитов (А, В, С) и лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП) было показано [6–12], что нарушения апоптоза в ответ на неблагоприятное воздействие (токсическое, инфекционное, обменное, физическое, например лучевое и др.) могут быть непредсказуемо разнонаправленными, как в сторону повышения, так и снижения. При этом УДХК продемонстрировала способность не просто повышать или уменьшать, но истинно регулировать, а именно – нормализовать уровень апоптоза в обоих случаях, что было достоверно сопряжено с клинико-лабораторным улучшением.

Эти данные подтверждены целым рядом других исследователей. Так, в 2013 г. Barrasa [4] утверждал, что желчные кислоты играют очень важную роль в организме человека. Помимо участия в усвоении пищевых жиров, они имеют большое значение в поддержании гомеостаза, в частности регуляции апоптоза, поддерживая баланс между процессами гибели и обновления клеток. В этой экспериментальной работе показано, что УДХК, являясь гидрофильной регулирующей апоптоз субстанцией, демонстрирует, по определению авторов, «двойное поведение»: обладая как антиапоптотическим, так и проапоптотическим действием, она нормализует этот важнейший механизм жизни и смерти клетки. Авторы одной из последних работ в этом направлении Yu H., Fu Q.R., Huang Z.J., Lin J.Y. (2019) [5] также считают, что «одной из важнейших и самых молодых с точки зрения изучения проблем является чрезвычайно интересное амбивалентное регулирующее действие УДХК на универсальный механизм гибели клетки, каким является апоптоз». В их работе анализ с помощью проточной цитометрии показал, что УДХК может вызвать уменьшение митохондриального мембранного потенциала и увеличение уровней активных форм кислорода (АФК) в клетках M14.

Аналогичные результаты регулирующего действия на апоптоз УДХК на различных экспериментальных моделях приводят другие авторы [2, 3]. На сегодняшний день имеется уже множество клинических исследований, подтверждающих на практике это положение.

Кроме регулирующего влияния на апоптоз, при рассмотрении проблемы расширения терапевтического использования УДХК имеет значение ее влияние на иммунные процессы и фиброгенез [13–15]. Так, в работе [13] авторы изучали антиаллергические эффекты УДХК, в частности влияние на состояние тучных клеток. Исследования показали, что *in vitro* УДХК существенно уменьшает выделение гистамина тучными клетками, параллельно снижая интенсивность пролиферации и фиброобразования, что может служить дополнительным механизмом ее благоприятного действия не только при ПСХ, но и при других заболеваниях, связанных с активацией тучных клеток. В последние годы все чаще обсуждается вопрос о благоприятном действии УДХК (Урсосан и др.) на иммунопатологические процессы, в частности

уменьшение аутоиммунных реакций при различных патологических состояниях. Предложен, например, пригодный в ряде случаев (выявление в начальном периоде, противопоказания к применению кортикостероидов и др.) альтернативный метод лечения аутоиммунного гепатита (АИГ), позволяющий добиться успеха без сопряженных с классическим лечением (кортикостероиды) тяжелых побочных эффектов: А.Р. Рейзис 2011–2013 гг. [16, 17]. В работе Ruutu T., Juvonen E., Remberger M. (2013) [18] препараты УДХК продемонстрировали защитное действие в отношении реакции «трансплантат против хозяина» при трансплантации печени. А в исследованиях [14, 15] показана способность УДХК противостоять фиброгенезу.

Сочетание этих качеств делает УДХК универсальным цитопротектором и составляет основу попыток использовать их за пределами собственно заболеваний печени. Еще в 2015 г. Vang S., Longley K., Steer C.J., Low W.C. [19] провели обзор исследований, в котором утверждали, что как антиапоптотический агент УДХК может быть полезна не только при холестатических заболеваниях печени, при которых она давно и успешно применяется, но и при поражениях сердца, головного и спинного мозга и ряде других патологических состояний, связанных с апоптозом. По мнению авторов, растущее число доклинических и клинических исследований позволяют утверждать, что широкий круг заболеваний в человеческом организме являются потенциальными терапевтическими мишенями для УДХК. Дальнейшее развитие событий подтвердило и продолжает подтверждать эту мысль.

НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ

УДХК и заболевания ЖКТ. Вначале внимание клиницистов и исследователей привлекли возможности использования УДХК при необычных болезнях печени и «по соседству», по ходу ЖКТ.

Из сравнительно редких заболеваний самой печени в последние годы внимание привлекает поликистоз [2, 3, 20–23]. Поликистозные заболевания печени (ПЗП) – группа генетических наследственных холангиопатий, характеризующихся развитием и прогрессирующим ростом кистозных образований в печени. Лечение этих состояний, до настоящего времени основывающееся на хирургических вмешательствах, демонстрирует слабый и кратковременный эффект. В последние годы большим шагом вперед явилось обнаружение желчных кислот в содержимом кист, исследованном у пациентов, и накопление цитотоксических желчных кислот в кистах на животных (крысы) моделях. Эти данные указывали на роль желчных кислот в патогенезе развития и прогрессирования подобных заболеваний. В этой связи в качестве потенциального терапевтического средства стала рассматриваться УДХК, способная ингибировать токсичные желчные кислоты и их цитотоксическое действие.

В экспериментальных исследованиях на крысах удалось показать, что УДХК уменьшает рост кистозных

холангиоцитов крыс, а у пациентов с поликистозом печени улучшает симптомы и течение заболевания. Было показано, что УДХК понижает концентрацию цитотоксических желчных кислот, купируя зависимую от них повышенную пролиферацию кистозных холангиоцитов. Авторы приходят к выводу о важной роли желчных кислот в патогенезе поликистозных заболеваний печени и постулируют потенциальную терапевтическую ценность использования препаратов УДХК для лечения этих заболеваний.

Близко к этому примыкают проблемы профилактики и лечения осложнений медицинских вмешательств, таких как парентеральное питание и бариатрическая хирургия. В последние годы в связи с распространением бариатрических операций на желудке, предпринимаемых по поводу ожирения, возникла и обратила на себя внимание проблема возникновения в качестве послеоперационного осложнения камней в желчных протоках. Известно, что быстрая потеря веса связана с высокой заболеваемостью желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Бариатрические операции на желудке, направленные на быстрое, «механическое» похудание, нередко демонстрируют послеоперационное камнеобразование в желчном пузыре в качестве своей обратной стороны. Необходимость предотвращения такого осложнения породила поиск препаратов, способных выполнить эту задачу.

Чтобы оценить возможную роль препаратов УДХК в решении этой проблемы, группой исследователей принят систематический поиск в PUBMED, COCHRAN и SCOPUS. Суммарное число включенных в обзор пациентов – 1355 человек. Во всех исследованиях продемонстрирован достоверно более низкий уровень образования камней у оперированных пациентов, принимавших препараты УДХК, по сравнению с больными, не получавшими препарата. Более того, превентивный эффект в отношении камнеобразования в желчных протоках после операций на желудке у больных с ожирением прямо пропорционально соотносился с дозой УДХК и длительностью ее приема после оперативного вмешательства. Работы самого последнего времени продолжают подтверждать и углублять эти данные [24, 25]. Авторы с высокой достоверностью продемонстрировали, что 6-месячное использование УДХК является эффективной профилактикой, снижающей образование камней в желчном пузыре после бариатрической операции.

Явление холестаза, связанного с парэнтеральным питанием, хорошо известно. Особенно часто оно встречается и имеет большое значение у недоношенных детей, получающих парэнтеральное питание (ПП) длительно. В специальном клиническом исследовании авторы задались целью изучить возможности использования УДХК при долгосрочном ПП недоношенных новорожденных детей [26]. Исследование носило ретроспективный контролируемый характер. Обработаны данные 56 детей с низкой массой тела (1500 г), получавшие и не получавшие УДХК на фоне ПП. В результате у детей, получавших УДХК, холестаз наступал существенно

позже (через 39 дней против 25 дней в контрольной группе). Продолжительность холестаза при этом также существенно снизилась, а его проявления были значительно менее выражены. Авторы делают вывод об успешном применении препаратов УДХК при ПП у новорожденных как в плане снижения уровня холестаза, так и сроков его развития и общей продолжительности. Аналогичные данные получены в работе [27] на большем материале. Автор настоящего обзора имела опыт успешного лечения с помощью УДХК холестаза, сопряженного с парентеральным питанием, у младенца весом 640 г.

Здесь же может быть рассмотрено явление остеопороза, причинно связанного с затяжным холестазом. Остеопороз как результат сниженного остеогенеза – это хорошо известное и тяжелое осложнение хронического холестаза. Агрессивная литохолевая желчная кислота и билирубин, уровень которых резко повышается при длительном холестазе, оказывают неблагоприятное действие на метаболизм остеобластов, являющихся основой остеогенеза.

Авторы [28] предположили, что нетоксичная УДХК, снижающая уровень билирубина и замещающая собой литохолевую кислоту (ЛХК), в состоянии нейтрализовать их повреждающие эффекты в отношении остеобластов. В экспериментальной работе, выполненной на человеческих остеобластах и клеточной линии остеогенной саркомы, исследователи оценивали состояние этих клеток (жизнеспособность, степень минерализации, дифференцировки и др.) при воздействии на них УДХК в различных концентрациях, литохолевой кислоты (ЛХК), билирубина и сыворотки больных холестазом. Авторы получили поразительные результаты. УДХК в обычных дозах, в отличие от ЛХК, не уменьшала выживаемость остеобласта. Более того, УДХК (100 мМ) нейтрализовала вредные воздействия билирубина (50 мМ) и сыворотки желтушных пациентов в отношении выживаемости изучаемых клеток. УДХК (100 мМ) значительно (на 23%) увеличивала клеточную дифференцировку и на 35% – минерализацию остеобластов, культивируемых с сывороткой больных холестатическими заболеваниями.

На основании полученных данных авторы утверждают, что УДХК, стимулируя дифференцировку и минерализацию остеобласта и нейтрализуя неблагоприятное воздействие на них ЛХК, билирубина и сыворотки пациентов с холестазом, может быть эффективной в отношении остеопороза у этих больных.

В отношении поражений ЖКТ попытки использовать УДХК дополнительно обусловлены важнейшей ролью желчных кислот (ЖК) в работе ЖКТ, в частности регулирующим действием УДХК на секрецию кишечника [4, 29] и процессы апоптоза в нем. В последние годы активно изучается и показано благоприятное влияние УДХК на состав кишечной микробиоты, в частности на *Cl. difficile*, состояние кишечного барьера и его восстановление в случае повреждения [30]. Так, в работе 2018 г. [30] авторы изучили это на модели экспериментальной травмы

тканей кишечника *in vitro* и *in vivo*. Проведенные исследования показали, что *in vitro* в культуре ткани воздействие УДХК стимулирует миграцию эпителиальных клеток кишечника, а *in vivo* защищает кишечный барьер от LPS-индуцированного повреждения, параллельно стимулируя миграцию эпителия кишки и способствуя ее заживлению.

Тяжелые рецидивирующие псевдомембранозные колиты, связанные с *Cl. difficile*, все чаще встречаются в практике врачей во всех областях медицины, где применяются антибиотики. В специальной работе Webb B.I., Brunner A., Lewis I., Ford C.D., Lopansri B.K. [31] сообщают о «спасительной терапии» препаратами УДХК у 16 пациентов, страдающих тяжелой рецидивирующей формой клостридиозной инфекции с высоким риском частого рецидивирования. В работе продемонстрировано, что применение УДХК, замещающей и ингибирующей действие токсичных желчных кислот, оказывает существенное благоприятное влияние на течение заболевания, сводя частоту возникновения рецидивов инфекции к очень низкому уровню (12,5%). Исследователи полагают на основании этих наблюдений, что препараты УДХК могут рассматриваться как перспективные в плане использования для лечения рецидивирующей клостридиозной инфекции и предотвращения ее рецидивов. Аналогичные данные по успешному лечению с помощью УДХК клостридиозного илеита, дивертикулита подвздошной кишки и других отделов кишечника приводятся в специальном исследовании [32].

С широким распространением химиотерапии опухолей (ХТ) врачи все чаще сталкиваются с таким ее осложнением, как кишечный мукозит (КМ), представляющий собой воспаление и изъязвление слизистой оболочки кишечника. УДХК, известная как препарат, способствующий стабилизации клеточных мембран, действующий как антиоксидант, ингибитор апоптоза и оказывающий благодаря этому общее цитопротективное действие, в экспериментальной работе изучена на способность защищать кишечник от КМ. Анализ проведенного эксперимента показал, что введение УДХК в дозах 10 и 100 мг/кг/сут достоверно снижает потерю массы тела, уровень изученных воспалительных цитокинов и предотвращает повреждение ворсинок кишечника, связанное с токсическим воздействием. Авторы делают вывод, что препараты УДХК могут быть использованы в качестве защитного средства против КМ, вызываемого ХТ [33].

Еще более эффективно использование УДХК для предотвращения малигнизации. Канцеропревенция как результат длительного лечения препаратами УДХК хронических заболеваний ЖКТ на всем его протяжении от кишечника (ВЗК) до ГЭРБ, пищевода Барретта и полости рта (меланома) подробно представлена в недавно опубликованном специальном обзоре [34].

Здесь же мы остановимся на использовании УДХК при заболеваниях и состояниях, существенно удаленных от печени и ЖКТ.

УДХК И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Неожиданной областью применения УДХК становится кардиология. Так, в работе [35] авторы констатируют, что в последние годы все чаще появляются сообщения о внепеченочном действии препаратов УДХК, в частности о защитном влиянии молекулы УДХК на поврежденный гипоксией миокард. Однако механизмы этого эффекта остаются недостаточно изученными.

В описываемой работе исследователи выделяли кардиомиоциты от новорожденных крыс. Состояние гипоксии вызывали воздействием на них хлорида кобальта, при этом часть клеток обрабатывали УДХК. В ходе эксперимента измеряли степень гипоксии, используя в качестве ее маркеров активацию белка HIF-1 α и уровень белка p53.

Авторам удалось продемонстрировать, что УДХК способна ингибировать активацию обоих белков, сопряженных с экспериментально вызываемой гипоксией. Полученные данные подтверждают защитное действие, производимое УДХК на кардиомиоциты, находящиеся в состоянии гипоксии, и раскрывают один из механизмов этого защитного эффекта.

Данные этой экспериментальной работы еще раз показывают, что УДХК как универсальный цитопротектор применима не только при печеночной и гастроэнтерологической патологии. Благоприятное действие УДХК при заболеваниях миокарда, хронической сердечной недостаточности и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы подтверждается и рядом недавних клинических работ [36, 37]. Полученные результаты могут лечь в основу терапевтического использования препаратов УДХК в кардиологии.

УДХК в неврологии. Очень важной и возможно перспективной областью применения препаратов УДХК могут стать нейродегенеративные заболевания головного и спинного мозга, с которыми медицина сегодня сталкивается все чаще, но не имеет удовлетворительных средств ни борьбы, ни профилактики. В течение последних лет растет число экспериментальных и клинических работ в направлении использования УДХК в этой области медицины [1, 19, 38–41].

В этих работах УДХК рассматривается в качестве претендента на препарат, способный модифицировать состояние нервных клеток человека, в частности дофаминергических клеток, уменьшая нейротоксичность, в связи с признанным антиапоптотическим и противовоспалительным действием. Так, Abdelkader et al. в 2016 г. [1] в модели болезни Паркинсона у крыс продемонстрировали, что УДХК заметно улучшает производство и приостанавливает снижение дофамина в полосатом теле, благоприятно влияя на функции митохондрий. На это указывает повышение АТФ, падение уровня фактора некроза опухолей, снижение активности каспазы 8, 9 и 3, что свидетельствует о подавлении экспериментально вызванного апоптоза в нервных клетках крыс, как внутреннего, так и внешнего его пути. Исследователи показали способность УДХК повышать синтез дофамина и регулировать митохондри-

альные функции, что может оказаться благоприятным для течения болезни Паркинсона.

Эти данные переключаются с работой [40], где исследователи приходят к убеждению, что УДХК является универсальным цитопротектором, способным защитить не только собственно печеночные клетки и холангиоциты, но и многие другие клетки организма. Связано это с обнаруженным сравнительно недавно нормализующим действием препаратов УДХК на всеобщий механизм программированной гибели любой живой клетки, носящий название «апоптоз». Как указывалось выше, этот процесс лежит в основе многих тяжелых хронических заболеваний. В их числе – группа нейродегенеративных болезней, таких как болезнь Паркинсона, Альцгеймера и др. В своей экспериментальной работе авторы предприняли попытку исследовать возможное воздействие УДХК на клетки головного мозга пациентов с этой патологией. Изучали уровень внутриклеточного аденозин 5'-трифосфата (АТФ), степень потребления кислорода, активность отдельных комплексов дыхательной цепи митохондрий и их морфологию при воздействии на клетки УДХК и без него.

Авторы показали, что УДХК существенно улучшает и функции, и морфологию митохондрий, оказывая также благотворное влияние на функционирование дофаминергических нейронов. Исследователи, исходя из полученных результатов, считают, что УДХК может рассматриваться как перспективный нейропротектор, и предполагают ее возможное использование для клинических испытаний в лечении болезней Паркинсона, а также Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний этого типа.

В последние годы все чаще появляются исследования, в которых демонстрируется способность желчных кислот, в частности УДХК, оказывать нейропротекторное действие при ряде заболеваний, связанных с нарушением сворачивания белков – шаперонов. Среди этих заболеваний (болезнь Паркинсона, Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз) особое место занимают близкие по патогенезу, но инфекционные заболевания, называемые прионными. Прионы – это белки с аномальной трехмерной структурой, являющие собой особый класс инфекционных агентов без нуклеиновых кислот. Используя функции живых клеток, они способны «сворачивать» в аномальные структуры нормально уложенные прионные белки. При этом запускается цепная реакция, ведущая к образованию амилоидов. Заболевания, вызываемые прионами, такие как куру, болезнь Крейтцфельда – Якоба и др., в настоящее время не излечимы.

Авторы сделали попытку изучить возможности УДХК при прионных заболеваниях на моделях культур клеток мозга мышей, остро и хронически инфицированных прионами [41]. В работе удалось показать, что в присутствии УДХК существенно снижается преобразование прионных белков в аномальные в культуре прион-инфицированных срезов мозжечка. УДХК обеспечивала уменьшение астроцитоза и более длительное выживание инфицированных мышей. Таким образом, исследователи продемонстриро-

вали в эксперименте, что УДХК может играть благоприятную терапевтическую роль при прионных заболеваниях, действуя как на конверсию прионных белков, так и нейропротективно. Эти данные, по мнению авторов, тем более важны, что УДХК – препарат, принимаемый внутрь и при этом проникающий через гемато-энцефалический барьер. В США УДХК считается перспективным препаратом для лечения прионных заболеваний. Работы в этом направлении продолжают.

Опубликованы даже работы о благоприятном влиянии УДХК, способствующем восстановлению спинного мозга при его травме [39], а также при дегенеративных заболеваниях сетчатки глаза [42].

Авторы напоминают, что УДХК в последние годы продемонстрировала и все чаще демонстрирует благоприятное антиапоптотическое, противовоспалительное и антиоксидантное действие на различных моделях, в том числе при нейродегенеративных заболеваниях. Однако мало что известно о сигнальных путях и молекулярных механизмах, посредством которых эта желчная кислота действует как нейропротектор в клинических условиях.

В представленной работе авторы рассматривают данные, подтверждающие потенциальную терапевтическую роль желчных кислот при заболеваниях сетчатки, а также механизмы и пути, определяющие цитопротективное действие желчных кислот, в частности связь энтерогепатической циркуляции и центральной нервной системы, в том числе и сетчатки, являющейся ее частью. Поскольку вторичные желчные кислоты вырабатываются и тесно связаны с метаболизмом микробиоты, желчные кислоты могут быть важным звеном, обеспечивающим нейропротекторное действие при нейродегенеративных заболеваниях. По мнению авторов, эти механизмы способны объяснить благоприятное действие вторичных желчных кислот, в частности УДХК, при заболеваниях сетчатки.

УДХК и углеводный обмен. Особой главой в изучении различных эффектов клинического применения УДХК в самое последнее время стало ее общее метаболическое действие, в частности влияние на углеводный обмен [43, 44]. В систематическом обзоре и метаанализе клинических испытаний влияния [41] на гликемические маркеры [44], отмечая, что это действие изучено мало, авторы провели детальный метаанализ влияния УДХК на углеводный обмен (гликемические параметры) по всем

базам данных мировой медицинской литературы вплоть до 16.04.2018.

При систематическом обзоре удалось выявить семь исследований, посвященных этому вопросу и отвечающих обязательным критериям современной доказательной медицины. Результаты этих семи исследований продемонстрировали с высокой степенью доказательности независимое положительное влияние УДХК на углеводный обмен, в частности на гомеостаз глюкозы. Так, выявлено значительное снижение уровня глюкозы натощак после курса терапии УДХК ($p = 0,034$). Зафиксировано также снижение уровня гликированного гемоглобина ($p = 0,042$) и, что особенно примечательно, нормализация уровня инсулина в сыворотке крови ($p = 0,025$).

Авторы делают вывод о многостороннем благоприятном воздействии препаратов УДХК на обмен глюкозы в организме и указывают на целесообразность использования УДХК при сахарном диабете как 1-го, так и 2-го типов в качестве дополнительной мишени, поскольку для обоих этих заболеваний характерно вторичное поражение печени, являющееся прямым показанием к применению УДХК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более чем столетняя история изучения и применения препаратов УДХК демонстрирует широкие возможности их благоприятного действия не только при традиционном лечении холестатических заболеваний печени.

Благодаря обнаруженному в последние годы апоптоз-регулирующему, апоптоз-нормализующему действию, УДХК может рассматриваться как универсальный цитопротектор, способный оказывать терапевтическое воздействие на клетки и других органов и систем. В настоящее время это показано для большого круга заболеваний желудочно-кишечного тракта, нервной и сердечно-сосудистой систем и др.

Рассмотренные разносторонние общебиологические, метаболические, органые и внеорганные эффекты препаратов УДХК создают новые неожиданные, но многообещающие терапевтические мишени и все более широкие возможности их клинического использования. Исследование этого удивительного соединения продолжается.



Поступила / Received: 02.04.2020
Поступила после рецензирования / Revised: 20.04.2020
Принята в печать / Accepted: 22.04.2020

Список литературы

1. Abdelkader N.F., Safar M.M., Salem H.A. Ursodeoxycholic Acid Ameliorates Apoptotic Cascade in the Rotenone Model of Parkinson's Disease: Modulation of Mitochondrial Perturbations. *Mol Neurobiol.* 2016;53(2):810–817. doi: 10.1007/s12035-014-9043-8.
2. Pang L., Zhao X., Liu W., Zhang W., Yang M., Li G.L. et al. Anticancer Effect of Ursodeoxycholic Acid in Human Oral Squamous Carcinoma HSI-3 Cells through the Caspases. *Nutrients.* 2015;7(5):3200–3218. doi: 10.3390/nu7053200.
3. Vang S., Longley K., Steer C.J., Low W.C. The Unexpected Uses of Urso- and Tauroursodeoxycholic Acid in the Treatment of Non-liver Diseases. *Glob Adv Health Med.* 2014;3(3):58–69. doi: 10.7453/gahmj.2014.017.
4. Barrasa J.I., Olmo N., Lisarbe M.A., Turnay J. Bile acids in the colon from healthy to cytotoxic molecules. *Toxicol in Vitro.* 2013;27(2):964–977. doi: 10.1016/j.tiv.2012.12.020.
5. Yu H., Fu Q.R., Huang Z.J., Lin J.Y., Chen Q.X., Wang Q., Shen D.Y. Apoptosis induced by ursodeoxycholic acid in human melanoma cells through the mitochondrial pathway. *Oncol Rep.* 2019;41(1):213–223. doi: 10.3892/or.2018.6828.
6. Рейзис А.Р., Матанина Н.В., Шмаров Д.А. Апоптоз лимфоцитов периферической крови при гепатитах А, В, С у детей. В: *Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей.* М.; 2004. С. 199–200.

7. Рейзис А.Р., Матанина Н.В., Шмаров Д.А. Апоптоз лимфоцитов периферической крови в патогенезе вирусных гепатитов и антиапоптотическое действие урсодоэкохенолевой кислоты. *Инфекционные болезни*. 2006;4(2):5–9. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/infektsionnye-bolezni/2006/tom-4-nomer-2/11655>.
8. Reizis A.R., Matanina N.V., Shmarov D.A. The apoptosis of peripheral blood mononuclear cells during viral hepatitis in children and its correction by ursodeoxycholic acid. *Journal of Hepatology*. 2006;44(suppl.2):p.116. doi: 10.1016/S0168-8278(06)80298-9.
9. Рейзис А.Р., Матанина Н.В. Коррекция патогенетических нарушений – важное направление в лечении вирусных гепатитов. *Гепатология*. 2005;(3):31–33. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=135359>.
10. Рейзис А.Р., Матанина Н.В., Шмаров Д.А. Апоптоз и антиапоптотическая терапия при хронических гепатитах В и С. *Детские инфекции*. 2006;5(4):11–14. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/apoptoz-i-antiapoptoticheskaya-terapiya-pri-hronicheskikh-hepatitah-v-i-s/viewer>.
11. Matanina N.V., Reizis A.R. Peripheral blood lymphocyte apoptosis in children with viral hepatitis A, B, C and effect of ursodeoxycholic acid preparations. *Exp Clin Gastroenterol*. 2008;(5):106–110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19145924>.
12. Рейзис А.Р., Борзакова С.Н. Апоптоз в патогенезе вирусных и лекарственных поражений печени и пути его нормализации. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2011;(1):1–4. Режим доступа: <https://epidemiology-journal.ru/archive/article/11361>.
13. Meng F., Kennedy L., Hargrove L., Demieville I., Iones H., Madeka T. et al. Ursodeoxycholate inhibits mast cell activation and reverses biliary injury and fibrosis in Mdr2^{-/-} mice and human primary sclerosing cholangitis. *Lab Invest*. 2018;98(11):1465–1477. doi: 10.1038/s41374-018-0101-0.
14. Tang N., Zhang Y., Liang Q., Liu Z., Shi Y. The role of ursodeoxycholic acid on cholestatic hepatic fibrosis in infant rats. *Mol Med Rep*. 2018;17(3):3837–3844. doi: 10.3892/mmr.2017.8284.
15. Ye H.L., Zhang J.W., Chen X.Z., Wu P.B., Chen L., Zhang G. Ursodeoxycholic acid alleviates experimental liver fibrosis involving inhibition of autophagy. *Life Sci*. 2020;242:117175. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117175.
16. Рейзис А.Р., Хохлова О.Н., Дрондина А.К. Новые аспекты проблемы аутоиммунного гепатита: раннее распознавание и альтернативное лечение. *Доктор.Ру*. 2011;2(61):57–63. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17330050>.
17. Рейзис А.Р., Хохлова О.Н., Дрондина А.К. Новые аспекты проблемы аутоиммунного гепатита. *Медицинский альманах*. 2012;(20):78–79. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=255433>.
18. Ruutu T., Juvonen E., Remberger M., Remes K., Volin L., Mattsson J., et al.; the Nordic Group for Blood and Marrow Transplantation. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(1):135–138. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.10.014.
19. Yang S., Longley K., Steer C.J., Low W.C. The Unexpected Uses of Urso- and Tauroursodeoxycholic Acid in the Treatment of Non-liver Diseases. *Global Advances in Health and Medicine*. 2014;3(3):58–69. doi: 10.7453/gahmj.2014.017.
20. Perugorria M.G., Labiano J., Esparza-Baquer M., Marzioni M. et al. Bile Acids in Polycystic Liver Diseases: Triggers of Disease Progression and Potential Solution for Treatment. *Dig Dis*. 2017;35(3):275–281. doi: 10.1159/000450989.
21. D'Agno H.M., Kievit W., Takkenberg R.B. et al. Ursodeoxycholic acid in advanced polycystic liver disease: A phase 2 multicenter randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2016;65(3):601–607. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.009.
22. Yijima T., Hochino J., Suwabe T., Sumida K., Mise K., Kawada M. et al. Ursodeoxycholic Acid for Treatment of enlarged Polycystic liver. *Ther Apher Dial*. 2016;20(1):73–78. doi: 10.1111/1744-9987.12326.
23. Munoz-Garrido P., Marin J.J., Perugorria M., Urribarri A.D., Erice O., Sáez E. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits Hepatic cystogenesis in experimental models of Polycystic liver disease. *J Hepatol*. 2015;63(4):952–961. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.023.
24. Abdallah E., Emile S.H., Elfeki H., Fikry M., Abdelshafy M., Elshobaky A. et al. Role of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Today*. 2017;47(7):844–850. doi: 10.1007/s00595-016-1446-x.
25. Talha A., Abdelbaki T., Farouk A., Hasouna E., Azzam E., Shehata G. Cholelithiasis after bariatric surgery, incidence, and prophylaxis: randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2019. doi: 10.1007/s00464-019-07323-7.
26. Thibault M., McMahon J., Faubert G., Charbonneau J., Malo J., Ferreira E., Mohamed I. Parenteral nutrition-associated liver disease: a retrospective study of ursodeoxycholic Acid use in neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014;19(1):42–48. doi: 10.5863/1551-6776-19.1.42.
27. Simić D., Milojević I., Bogčević M., Milenović M., Radlović V., Drasković B. et al. Preventive effect of ursodeoxycholic acid on parenteral nutrition-associated liver disease in infants. *Srp Arh Celok Lek*. 2014;142(3–4):184–188. doi: 10.2298/sarh1404184s.
28. Dubreuil M., Ruiz-Gaspà S., Guañabens N., Peris P., Alvarez L., Monegal A. et al. Ursodeoxycholic acid increases differentiation and mineralization and neutralizes the damaging effects of bilirubin on osteoblastic cells. *Liver Int*. 2013;33(7):1029–1038. doi: 10.1111/liv.12153.
29. Kelly O.B., Mroz M.S., Ward J.B., Colliva C., Scharl M., Pelllicciari R. et al. Ursodeoxycholic acid attenuates colonic epithelial secretory function. *J Physiol*. 2013;591(pt9):2307–2318. doi: 10.1113/jphysiol.2013.252544.
30. Golden J.M., Escobar O.H., Nguyen M.V., Mallicote M.U., Kavarian P., Frey M.R., Gayer C.P. Ursodeoxycholic acid protects against intestinal barrier breakdown by promoting enterocyte migration via EGFR- and COX-2-dependent mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(2):G259–G271. doi: 10.1152/ajpgi.00354.2017.
31. Webb B.J., Brunner A., Lewis J., Ford C.D., Lopansri B.K. Repurposing an Old Drug for a New Epidemic: Ursodeoxycholic Acid to Prevent Recurrent Clostridioides difficile Infection. *Clin Infect Dis*. 2019;68(3):498–500. doi: 10.1093/cid/ciy568.
32. Weingarden A.R., Chen C., Zhang N., Graiziger C.T., Dosa P.I., Steer C.J. et al. Ursodeoxycholic Acid Inhibits Clostridium difficile Spore Germination and Vegetative Growth, and Prevents the Recurrence of Ileal Pouchitis Associated With the Infection. *Clin Gastroenterol*. 2016;50(8):624–630. doi: 10.1097/MCG.0000000000000427.
33. Kim S.H., Ch H.J., Choi H.S., Kime S., Keum B., Seo Y.S. et al. Ursodeoxycholic acid attenuates 5-fluorouracil-induced mucositis in a rat model. *Oncol Lett*. 2018;16(2):2585–2590. doi: 10.3892/ol.2018.8893.
34. Рейзис А.Р. Урсодоэкохенолевая кислота и канцеропревенция. *Медицинский совет*. 2019;(14):39–43. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-39-43.
35. Mohamed A.S., Hanafi N.I., Sheikh Abdul Kadir S.H., Md Noor J., Abdul Hamid Hasani N., Ab Rahim S., Siran R. Ursodeoxycholic acid protects cardiomyocytes against cobalt chloride induced hypoxia by regulating transcriptional mediator of cells stress hypoxia inducible factor 1 α and p53 protein. *Cell Biochem Funct*. 2017;35(7):453–463. doi: 10.1002/cbf.3303.
36. von Haehling S., Schefold J.C., Jankowska E.A., Springer J., Vazir A., Kalra P.R. et al. Ursodeoxycholic acid in patients with chronic heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(6):585–592. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.880.
37. Hanafi N.J., Mohamed A.S., Sheikh Abdul Kadir S.H., Othman M.H.D. Overview of Bile Acids Signaling and Perspective on the Signal of Ursodeoxycholic Acid, the Most Hydrophilic Bile Acid, in the Heart. *Biomolecules*. 2018;8(4):59. doi: 10.3390/biom8040159.
38. Bell S.M., Barnes K., Clemmens H., Al-Rafiah A.R., Al-Ofi E.A., Leech V. et al. Ursodeoxycholic Acid Improves Mitochondrial Function and Redistributes Drp1 in Fibroblasts from Patients with Either Sporadic or Familial Alzheimer's Disease. *J Mol Biol*. 2018;430(21):3942–3953. doi: 10.1016/j.jmb.2018.08.019.
39. Ko W.K., Kim S.J., Jo M.J., Choi H., Lee D., Kwon I.K. et al. Ursodeoxycholic Acid Inhibits Inflammatory Responses and Promotes Functional Recovery After Spinal Cord Injury in Rats. *Mol Neurobiol*. 2019;56(1):267–277. doi: 10.1007/s12035-018-0994-z.
40. Mortiboys H., Furnston R., Bronstad G., Aasly J., Elliott C., Bandmann O. UDCA exerts beneficial effect on mitochondrial in LRRK2 (G2019S) carriers and in vivo. *Neurology*. 2015;85(10):846–852. doi: 10.1212/WNL.0000000000001905.
41. Cortez K.R., Campeau J., Norman G., Kalayil M., Van der Merwe J., McKenzie D., Sim V.L. Bile Acids Reduce Prion Conversion, Reduce Neuronal Loss, and Prolong Male Survival in Models of Prion Disease. *J Virol*. 2015;89(15):7660–7672. doi: 10.1128/JVI.01165-15.
42. Daruich A., Picard E., Boatright J.H., Behar-Cohen F. Review: The bile acids urso- and tauroursodeoxycholic acid as neuroprotective therapies in retinal disease. *Mol Vis*. 2019;25:610–624. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31700226>.
43. Shima K.R., Ota T., Kato K.I., Takeshita Y., Misu H., Kaneko S., Takamura T. 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. *BMI Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000469. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000469.
44. Sanches-Garsia A., Sahebcar A., Simental-Mendia M., Simental-Mendia L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018;135:144–149. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.008.

References

- Abdelkader N.F., Safar M.M., Salem H.A. Ursodeoxycholic Acid Ameliorates Apoptotic Cascade in the Rotenone Model of Parkinson's Disease: Modulation of Mitochondrial Perturbations. *Mol Neurobiol.* 2016;53(2):810–817. doi: 10.1007/s12035-014-9043-8.
- Pang L., Zhao X., Liu W., Zhang W., Yang M., Li G.L. et al. Anticancer Effect of Ursodeoxycholic Acid in Human Oral Squamous Carcinoma HSL-3 Cells through the Caspases. *Nutrients.* 2015;7(5):3200–3218. doi: 10.3390/nu7053200.
- Vang S., Longley K., Steer C.J., Low W.C. The Unexpected Uses of Urso- and Tauroursodeoxycholic Acid in the Treatment of Non-liver Diseases. *Glob Adv Health Med.* 2014;3(3):58–69. doi: 10.7453/gahmj.2014.017.
- Barrasa J.I., Olmo N., Lisarbe M.A., Turnay J. Bile acids in the colon from healthy to cytotoxic molecules. Bile acids in the colon, from healthy to cytotoxic molecules. *Toxicol in Vitro.* 2013;27(2):964–977. doi: 10.1016/j.tiv.2012.12.020.
- Yu H., Fu Q.R., Huang Z.J., Lin J.Y., Chen Q.X., Wang Q., Shen D.Y. Apoptosis induced by ursodeoxycholic acid in human melanoma cells through the mitochondrial pathway. *Oncol Rep.* 2019;41(1):213–223. doi: 10.3892/or.2018.6828.
- Reyzis A.R., Matanina N.V., Shmarov D.A. Apoptosis of peripheral blood lymphocytes in hepatitis A, B, C in children. Actual issues of infectious pathology in children. Moscow, 2004. pp. 199–200.
- Reyzis A.R., Matanina N.V., Shmarov D.A. Apoptosis of peripheral white blood cells in the pathogenesis of viral hepatitis and the antiapoptotic effect of ursodeoxycholic acid. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases.* 2006;4(2):5–9. (In Russ.) Available at: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/infektsionnye-bolezni/2006/tom-4-nomer-2/11655>.
- Reizis A.R., Matanina N.V., Shmarov D.A. The apoptosis of peripheral blood mononuclear cells during viral hepatitis in children and its correction by ursodeoxycholic acid. *Journal of Hepatology.* 2006;44(suppl.2):p.116. doi: 10.1016/S0168-8278(06)80298-9.
- Reyzis A.R., Matanina N.V. Correction of pathogenetic disorders is an important direction in the treatment of viral hepatitis. *Gepatologiya = Hepatology.* 2005;3(3):31–33. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=135359>.
- Reyzis A.R., Matanina N.V., Shmarov D.A. Apoptosis and antiapoptotic therapy in chronic hepatitis B and C, G. *Detskije infektsii = Children infections.* 2006;5(4):11–14. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/apoptoz-i-antiapoptoticheskaya-terapiya-pri-hronicheskikh-gepatitah-v-i-s/viewer>.
- Matanina N.V., Reizis A.R. Peripheral blood lymphocyte apoptosis in children with viral hepatitis A, B, C and effect of ursodeoxycholic acid preparations. *Exp Clin Gastroenterol.* 2008;5(5):106–110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19145924>.
- Reizis A.R., Borzakova S.N. Apoptosis in the pathogenesis of viral and drug-induced liver damages and the ways of its normalization. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items.* 2011;1(1):1–4. (In Russ.) Available at: <https://epidemiology-journal.ru/ru/archive/article/11361>.
- Meng F., Kennedy L., Hargrove L., Demieville I., Iones H., Madeka T. et al. Ursodeoxycholate inhibits mast cell activation and reverses biliary injury and fibrosis in Mdr2^{-/-} mice and human primary sclerosing cholangitis. *Lab Invest.* 2018;98(11):1465–1477. doi: 10.1038/s41374-018-0101-0.
- Tang N., Zhang Y., Liang Q., Liu Z., Shi Y. The role of ursodeoxycholic acid on cholestatic hepatic fibrosis in infant rats. *Mol Med Rep.* 2018;17(3):3837–3844. doi: 10.3892/mmr.2017.8284.
- Ye H.L., Zhang J.W., Chen X.Z., Wu P.B., Chen L., Zhang G. Ursodeoxycholic acid alleviates experimental liver fibrosis involving inhibition of autophagy. *Life Sci.* 2020;242:117175. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117175.
- Reyzis A.R., KHokhlova O.N., Drondina A.K. New aspects of autoimmune hepatitis: early recognition and alternative treatment. *Doktor.Ru = Doctor. Ru.* 2011;2(61):57–63. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17330050>.
- Reyzis A.R., KHokhlova O.N., Drondina A.K. New aspects of autoimmune hepatitis. *Meditsinskiy al'manakh = Medical almanac.* 2012;20(2):78–79. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=255433>.
- Ruutu T., Juvonen E., Remberger M., Remes K., Volin L., Mattsson J. et al.; the Nordic Group for Blood and Marrow Transplantation. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(1):135–138. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.10.014.
- Vang S., Longley K., Steer C.J., Low W.C. The Unexpected Uses of Urso- and Tauroursodeoxycholic Acid in the Treatment of Non-liver Diseases. *Global Advances in Health and Medicine.* 2014;3(3):58–69. doi: 10.7453/gahmj.2014.017.
- Perugorria M.G., Labiano J., Esparza-Baquer M., Marzioni M. et al. Bile Acids in Polycystic Liver Diseases: Triggers of Disease Progression and Potential Solution for Treatment. *Dig Dis.* 2017;35(3):275–281. doi: 10.1159/000450989.
- D'Agnoilo H.M., Kievit W., Takkenberg R.B. et al. Ursodeoxycholic acid in advanced polycystic liver disease: A phase 2 multicenter randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2016;65(3):601–607. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.009.
- Yijima T., Hochino J., Suwabe T., Sumida K., Mise K., Kawada M. et al. Ursodeoxycholic Acid for Treatment of enlarged Polycystic liver. *Ther Apher Dial.* 2016;20(1):73–78. doi: 10.1111/1744-9987.12326.
- Munoz-Garrido P., Marin J.J., Perugorria M., Urribarri A.D., Erice O., Sáez E. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits Hepatic cystogenesis in experimental models of Polycystic liver disease. *J Hepatol.* 2015;63(4):952–961. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.023.
- Abdallah E., Emile S.H., Elfeki H., Fikry M., Abdelshafy M., Elshobaky A. et al. Role of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Today.* 2017;47(7):844–850. doi: 10.1007/s00595-016-1446-x.
- Talha A., Abdelbaki T., Farouk A., Hasouna E., Azzam E., Shehata G. Cholelithiasis after bariatric surgery, incidence, and prophylaxis: randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2019. doi: 10.1007/s00464-019-07323-7.
- Thibault M., McMahon J., Faubert G., Charbonneau J., Malo J., Ferreira E., Mohamed I. Parenteral nutrition-associated liver disease: a retrospective study of ursodeoxycholic acid use in neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014;19(1):42–48. doi: 10.5863/1551-6776-19.1.42.
- Simić D., Milojević I., Bogičević D., Milenović M., Radlović V., Drasković B. et al. Preventive effect of ursodeoxycholic acid on parenteral nutrition-associated liver disease in infants. *Srp Arh Celok Lek.* 2014;142(3-4):184–188. doi: 10.2298/sarh1404184s.
- Dubreuil M., Ruiz-Gaspà S., Guañabens N., Peris P., Alvarez L., Monegal A. et al. Ursodeoxycholic acid increases differentiation and mineralization and neutralizes the damaging effects of bilirubin on osteoblastic cells. *Liver Int.* 2013;33(7):1029–1038. doi: 10.1111/liv.12153.
- Kelly O.B., Mroz M.S., Ward J.B., Colliva C., Scharl M., Pellicciari R. et al. Ursodeoxycholic acid attenuates colonic epithelial secretory function. *J Physiol.* 2013;591(pt9):2307–2318. doi: 10.1113/jphysiol.2013.252544.
- Golden J.M., Escobar O.H., Nguyen M.V., Mallicote M.U., Kavarian P., Frey M.R., Gayer C.P. Ursodeoxycholic acid protects against intestinal barrier breakdown by promoting enterocyte migration via EGFR- and COX-2-dependent mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018;315(2):G259–G271. doi: 10.1152/ajpgi.00354.2017.
- Webb B.J., Brunner A., Lewis J., Ford C.D., Lopansri B.K. Repurposing an Old Drug for a New Epidemic: Ursodeoxycholic Acid to Prevent Recurrent Clostridioides difficile Infection. *Clin Infect Dis.* 2019;68(3):498–500. doi: 10.1093/cid/ciy568.
- Weingarden A.R., Chen C., Zhang N., Graiziger C.T., Dosa P.I., Steer C.J. et al. Ursodeoxycholic Acid Inhibits Clostridium difficile Spore Germination and Vegetative Growth, and Prevents the Recurrence of Ileal Pouchitis Associated With the Infection. *Clin Gastroenterol.* 2016;50(8):624–630. doi: 10.1097/MCG.0000000000000427.
- Kim S.H., Ch H.J., Choi H.S., Kime S., Keum B., Seo Y.S. et al. Ursodeoxycholic acid attenuates 5-fluorouracil-induced mucositis in a rat model. *Oncol Lett.* 2018;16(2):2585–2590. doi: 10.3892/ol.2018.8893.
- Reyzis A.R. Ursodeoxycholic acid and cancer prevention. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;14(4):39–43. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-39-43.
- Mohamed A.S., Hanafi N.I., Sheikh Abdul Kadir S.H., Md Noor J., Abdul Hamid Hasani N., Ab Rahim S., Siran R. Ursodeoxycholic acid protects cardiomyocytes against cobalt chloride induced hypoxia by regulating transcriptional mediator of cells stress hypoxia inducible factor 1 α and p53 protein. *Cell Biochem Funct.* 2017;35(7):453–463. doi: 10.1002/cbf.3303.
- von Haehling S., Schefold J.C., Jankowska E.A., Springer J., Vazir A., Kalra P.R. et al. Ursodeoxycholic acid in patients with chronic heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(6):585–592. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.880.
- Hanafi N.J., Mohamed A.S., Sheikh Abdul Kadir S.H., Othman M.H.D. Overview of Bile Acids Signaling and Perspective on the Signal of Ursodeoxycholic Acid, the Most Hydrophilic Bile Acid, in the Heart. *Biomolecules.* 2018;8(4):59. doi: 10.3390/biom8040159.
- Bell S.M., Barnes K., Clemmens H., Al-Rafiah A.R., Al-Ofi E.A., Leech V. et al. Ursodeoxycholic Acid Improves Mitochondrial Function and Redistributes Drp1 in Fibroblasts from Patients with Either Sporadic or Familial Alzheimer's Disease. *J Mol Biol.* 2018;430(21):3942–3953. doi: 10.1016/j.jmb.2018.08.019.

39. Ko W.K., Kim S.J., Jo M.J., Choi H., Lee D., Kwon I.K. et al. Ursodeoxycholic Acid Inhibits Inflammatory Responses and Promotes Functional Recovery After Spinal Cord Injury in Rats. *Mol Neurobiol.* 2019;56(1):267–277. doi: 10.1007/s12035-018-0994-z.
40. Mortiboys H., Furnston R., Bronstad G., Aasly J., Elliott C., Bandmann O. UDCA exerts beneficial effect on mitochondrial in LRRK2 (G2019S) carriers and in vivo. *Neurology.* 2015;85(10):846–852. doi: 10.1212/WNL.0000000000001905.
41. Cortez L.M., Campeau J., Norman G., Kalayil M., Van der Merwe J., McKenzie D., Sim V.L. Bile Acids Reduce Prion Conversion, Reduce Neuronal Loss, and Prolong Male Survival in Models of Prion Disease. *J Virol.* 2015;89(15):7660–7672. doi: 10.1128/JVI.01165-15.
42. Daruich A., Picard E., Boatright J.H., Behar-Cohen F. Review: The bile acids urso- and tauroursodeoxycholic acid as neuroprotective therapies in retinal disease. *Mol Vis.* 2019;25:610–624. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31700226>.
43. Shima K.R., Ota T., Kato K.I., Takeshita Y., Misu H., Kaneko S., Takamura T. 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. *BMI Open Diabetes Res Care.* 2018;6(1):e000469. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000469.
44. Sanches-Garsia A., Sahebcar A., Simental-Mendia M., Simental-Mendia L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2018;135:144–149. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.008.

Информация об авторе:

Рейзис Ара Романовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник клинического отдела, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; консультант, Научно-консультативный клинико-диагностический центр; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 34; e-mail: bobandara@mail.ru

Information about the author:

Ara R. Reyzis, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Lead Researcher, Clinical Department, Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; Consultant, Scientific Advisory Clinical Diagnostic Center; 34 Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia