

# Метаболические эффекты урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

В. А. Ахмедов

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, [v\\_akhmedov@mail.ru](mailto:v_akhmedov@mail.ru),

<https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>

## Резюме

**Введение.** Неалкогольная жировая болезнь печени на сегодняшний день является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени во всем мире с глобальной распространенностью 32,4%. В настоящее время ведется активный поиск новых терапевтических возможностей ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Вместе с тем идет процесс переосмысления действия известных препаратов, в частности урсодезоксихолевой кислоты, с позиций новых точек терапевтического применения и метаболических эффектов данного препарата. Урсодезоксихолевая кислота является естественной гидрофильной нецитотоксичной желчной кислотой, которая присутствует в норме в составе желчи, занимая 3-5% пула желчных кислот. Урсодезоксихолевая кислота представляет собой препарат с множественными терапевтическими эффектами, который активно применяется в лечении неалкогольной жировой болезни печени. В представленной статье делается акцент на влияние урсодезоксихолевой кислоты на показатели липидного, углеводного обмена, инсулинорезистентность у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Отдельное внимание занимает влияние урсодезоксихолевой кислоты на состояние кишечной микробиоты и поддержание целостности кишечного барьера как фактора прогрессии метаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени.

**Результаты.** Данные современной литературы убедительно показывают, что наиболее исследованным, доступным в клинической практике и целесообразным подходом к лечению неалкогольной жировой болезни печени является применение урсодезоксихолевой кислоты. Отмечены доказательные преимущества оригинального препарата урсодезоксихолевой кислоты в коррекции метаболических нарушений у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, метаболические нарушения.

**Для цитирования:** Ахмедов В. А. Метаболические эффекты урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Лечащий Врач. 2024; 4 (27): 71-76. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.010>

**Конфликт интересов.** Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Metabolic effects of ursodeoxycholic acid in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Vadim A. Akhmedov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia, [v\\_akhmedov@mail.ru](mailto:v_akhmedov@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>

## Abstract

**Background.** Nonalcoholic fatty liver disease is by far the most common chronic liver disease worldwide with a global prevalence of 32.4%. Currently, there is an active search for new therapeutic options for the management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. At the same time, there is a process of rethinking the effect of known drugs, in particular ursodeoxycholic acid, from the perspective of new points of therapeutic application, including the metabolic effects of this drug. Ursodeoxycholic acid is a naturally occurring hydrophilic non-cytotoxic bile acid that is present normally in bile, occupying 3-5% of the bile acid pool. Ursodeoxycholic acid is currently a drug with multiple therapeutic effects, which is actively used in the treatment of one non-alcoholic fatty liver disease. The article focuses on the effect of ursodeoxycholic acid on lipid, carbohydrate metabolism, and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Special attention is paid to the effect of ursodeoxycholic acid on the state of the intestinal microbiota and the maintenance of the integrity of the intestinal barrier as a factor in the progression of metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease.

**Results.** The data of modern literature convincingly show that the most researched, available in clinical practice and reasonable approach to the treatment of nonalcoholic fatty liver disease is the use of ursodeoxycholic acid. The evidence-based advantages of the original ursodeoxycholic acid drug in the correction of metabolic disorders in patients with non-alcoholic fatty liver disease have been noted.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic disorders.

**For citation:** Akhmedov V. A. Metabolic effects of ursodeoxycholic acid in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lechaschi Vrach*. 2024; 4 (27): 71-76. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.010>

**Conflict of interests.** Not declared.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является хорошо известным мультимодальным препаратом, обладающим свойством растворения холестериновых камней, стабилизации клеточных мембран, защиты митохондрий, снижения токсичности желчных солей [1]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) на сегодняшний день является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени во всем мире с глобальной распространенностью 32,4% [1]. В настоящее время осуществляется активный поиск новых терапевтических возможностей ведения пациентов с НАЖБП. Вместе с тем идет процесс переосмысления действия известных препаратов, в частности УДХК, с позиций новых точек терапевтического применения, в том числе с позиций метаболических эффектов данного препарата.

Результаты экспериментальных исследований на животных показали, что назначение УДХК сопровождалось улучшением при стеатозе печени и воспалении [2]. Это улучшение было частично связано с ингибированием УДХК пути miR-34a/SIRT1/p53 [3]. Также было показано, что УДХК частично восстанавливает кишечную микробиоту (КМ) и целостность кишечного барьера, уменьшая тем самым воспаление в печени при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) [4]. Более того, УДХК значительно нормализует ферменты печени в течение первых 3 месяцев лечения, улучшает липидный профиль и уменьшает стеатоз печени независимо от потери веса, а также положительно влияет на толщину комплекса «интима — медиа» сонных артерий и уменьшает 10-летний риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у женщин после 6 месяцев лечения [5].

В недавно проведенном проспективном когортном сравнительном исследовании оценивалось влияние УДХК

(Урсофальк®) на степень стеатоза, показатели углеводного, липидного обмена, массы тела у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа в сочетании с НАЖБП. По результатам исследования авторами была отмечена положительная динамика в изменении выраженности жирового гепатоза. В ходе работы было достигнуто статистически значимое снижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) у принимающих Урсофальк®, а кроме того, включение этого препарата в комплексную сахароснижающую терапию давало дополнительное улучшение показателей углеводного обмена [6]. Полученные показатели в ходе исследования демонстрировали также положительное влияние УДХК на снижение массы тела и в отношении липидного профиля, следовательно, помимо уменьшения степени стеатоза печени, достигались дополнительные метаболические эффекты на

показатели углеводного и липидного обмена у пациентов с СД в сочетании с НАЖБП (рис. 1) [6].

Как известно, частота формирования тяжелых сосудистых катастроф, в частности инсульта, возрастает у пациентов с ожирением и НАЖБП [7]. В недавно проведенном экспериментальном исследовании было показано, что ишемический инсульт (ИИ) вызывает дисбаланс КМ. При этом назначение экспериментальным животным УДХК сопровождалось улучшением состава КМ, что в свою очередь сопровождалось уменьшением площади инфаркта и улучшением неврологических и когнитивных функций у мышей в сочетании с ингибированием связанных с NLRP3 провоспалительных цитокинов через путь TGR5/РКА [8]. Таким образом, для УДХК открывается еще один важный метаболический механизм, опосредованный КМ и играющий важную роль в ослаблении воспалительных

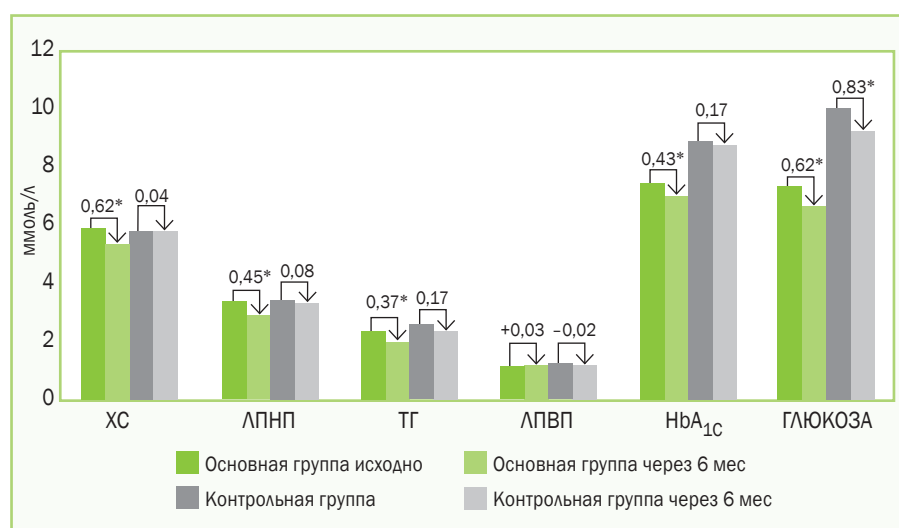


Рис. 1. Динамика липидного — холестерин (ХС), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) — и углеводного (гликированный гемоглобин, глюкоза) обмена на фоне терапии препаратом Урсофальк [6] / Dynamics of lipid (cholesterol (CH), low-density lipoprotein (LDL), triglycerides (TG), high-density lipoprotein (HDL)) and carbohydrate (glycated hemoglobin, glucose) metabolism on therapy with Ursolfalc [6]

реакций, что может быть многообещающей терапевтической мишенью при ИИ в недалеком будущем [8].

Диета с высоким содержанием жиров и дефицит гена лептина (ob/ob ob) значительно нарушают ритмичность чувствительности к инсулину и уровень общего холестерина (ОХС) в сыворотке крови. Профилирование желчных кислот выявило заметные колебания суточного ритма действия УДХК у худых мышей, сопровождающиеся колебаниями чувствительности к инсулину, в то время как у мышей с ожирением они отсутствовали. Вышеупомянутые колебания суточного ритма были в значительной степени десинхронизированы истощением КМ, что свидетельствует о ее незаменимой роли в суточной регуляции чувствительности к инсулину и метаболизма желчных кислот. Последовательное секвенирование 16S рРНК показало, что бактерии, ассоциированные с УДХК, демонстрируют колебания суточного ритма, которые параллельны колебаниям чувствительности к инсулину [9]. Данное исследование предоставляет убедительные доказательства связи между суточным ритмом чувствительности к инсулину и осью «КМ — желчные кислоты», при этом показано вредное воздействие ожирения на микробиом кишечника и метаболизм желчных кислот как в модели генетического ожирения, так и в модели ожирения, вызванного диетой [9].

В настоящее время уделяется большое внимание провоспалительным цитокинам в патогенезе НАЖБП. В исследованиях на животных была показана эффективность УДХК в снижении уровня провоспалительных цитокинов, в то время как клинические испытания показали некоторое влияние УДХК на стеатоз печени, а комбинация УДХК с витамином Е улучшала гистологию у пациентов с НАСГ за счет повышения уровня адипонектина и снижения гепатоцеллюлярного апоптоза, но без влияния на циркулирующий фактор некроза опухоли альфа и другие медиаторы воспаления [10].

В последние годы увеличивается количество бариатрических операций у пациентов с ожирением. Влияние УДХК на печеночные ферменты, гликированный гемоглобин A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)

липиды и маркеры воспаления изучалось в недавно проведенном исследовании UPGRADE (плацебо-контролируемом, двойном слепом), в котором пациенты были рандомизированы на группу принимающих УДХК в дозе 900 мг ежедневно или таблетки плацебо в течение 6 месяцев после бариатрической операции. Изменение уровня печеночных ферментов, HbA<sub>1c</sub>, липидов и маркеров воспаления после операции сравнивали в группах УДХК и плацебо с последующим послеоперационным сравнением поперечных сечений. При оценке результатов было отмечено, что лечение УДХК приводило к более высокому, но клинически не значимому повышению уровня щелочной фосфатазы у пациентов через 6 месяцев после бариатрической операции, при этом других изменений метаболических или воспалительных маркеров не наблюдалось [11]. Следовательно, в когорте пациентов после бариатрической операции, за исключением уменьшения риска образования конкрементов в желчном пузыре, УДХК не оказывала значимых метаболических улучшений [11].

Для более углубленного понимания метаболических эффектов УДХК в экспериментальном исследовании проводилось сравнение фармакологических свойств двух желчных кислот — УДХК и ее производного норУДХК в модели НАЖБП/НАСГ, вызванной кормлением мышей западной диетой в течение 12 недель. Результаты этих исследований показали, что как УДХК, так и норУДХК защищали от развития стеатоза и фиброза, но не уменьшали увеличение размеров гепатоцитов [12]. Оба средства снижали липогенез в печени и улучшали чувствительность к инсулину и передачу сигналов адипоцитами, о чем свидетельствовала повышенная экспрессия адипонектина. УДХК оказывала действие как слабый агонист GPR116, в то время как норУДХК не оказывала никакого влияния как на GPR116, так и на FXR [12]. В совокупности эти данные подчеркивают потенциальную роль УДХК и норУДХК в лечении НАЖБП, хотя эти полезные эффекты поддерживаются различными механизмами.

В настоящее время накапливается все больше данных об улучшении метаболических показателей пациентов с НАЖБП как при монотерапии

УДХК, так и при включении УДХК в состав комбинированной терапии. При оценке эффективности влияния предложенной терапии, которая включала рекомендации по питанию, физической активности и лечению розувастатином, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) и УДХК, на показатели липидного профиля у пациентов с НАЖБП и предиабетом было показано, что после 12 месяцев предлагаемого лечения произошло статистически значимое улучшение показателей липидного профиля у пациентов с предиабетом и НАЖБП. Более того, не было выявлено достоверной разницы между средними значениями ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ и коэффициента атерогенности в группе практически здоровых лиц и пролеченных пациентов [13].

Следовательно, включение УДХК в схему, предполагающую рекомендации по питанию, физической активности и лечению розувастатином, омега-3 ПНЖК, сопровождается значительным улучшением липидного обмена у пациентов с предиабетом и НАЖБП.

Для понимания благоприятного влияния УДХК на стеатоз печени было проведено экспериментальное исследование. Учитывая роль нарушения регуляции аутофагии и апоптоза в патогенезе НАЖБП и фармакологические эффекты УДХК на модуляцию аутофагии и апоптоза, в данной работе исследовалось, оказывает ли УДХК терапевтический эффект на НАЖБП и механизм модуляции аутофагии и апоптоза [14]. При этом было показано, что УДХК оказывала явно благоприятное влияние на стеатоз печени у крыс с НАЖБП путем активации AMP-активируемой протеинкиназы (АМРК). УДХК ингибировала апоптоз и улучшала аутофагию, влияя на взаимодействие комплекса Bcl-2/Беклин-1 и Bcl-2/Bax. Следовательно, УДХК оказывала благоприятное влияние на стеатоз печени у крыс с НАЖБП, что объясняется ингибированием апоптоза и индукцией аутофагии путем воздействия на комплекс Bcl-2/Беклин-1 и взаимодействием с комплексом Bcl-2/Bax посредством активации АМРК. Это подтвердило тот факт, что УДХК может быть многообещающей терапевтической мишенью при НАЖБП [14].

Метаболические эффекты УДХК могут быть усилены при одновременном



назначении с куркумином. В экспериментальном исследовании на животных было показано, что совместное применение куркумина и УДХК сопровождалось восстановлением показателей ТГ и ХС ЛПВП в сыворотке крови, однако не оказывало влияния на ХС ЛПНП. Также данная комбинированная терапия ассоциировалась с повышением антиоксидантной защиты, что было доказано по повышению уровня супероксид-дисмутазы и снижению уровня малонового диальдегида [15].

Благоприятное влияние УДХК на показатели липидного профиля было подтверждено и у людей, о чем наглядно говорят результаты метаанализа. Метаанализ 20 групп лечения выявил значительное снижение ОХС после лечения УДХК (размер средневзвешенной разницы:  $-13,85$  мг/дл; 95% ДИ  $-21,45$ ,  $-6,25$ ,  $p < 0,001$ ). Тем не менее уровни ХС ЛПНП (размер средневзвешенной разницы:  $-6,66$  мг/дл; 95% ДИ  $-13,99$ ,  $0,67$ ,  $p = 0,075$ ), ТГ (размер средневзвешенной разницы:  $-1,42$  мг/дл; 95% ДИ  $-7,51$ ,  $4,67$ ,  $p = 0,648$ ) и ХС ЛПВП (размер средневзвешенной разницы:  $-0,18$  мг/дл; 95% ДИ  $-5,23$ ,  $4,87$ ,  $p = 0,944$ ) существенно не изменялись при назначении УДХК. Наилучшие результаты были достигнуты в подгруппе пациентов с первичным билиарным циррозом, у которых УДХК статистически значимо снижала уровень ОХС (размер средневзвешенной разницы:  $-29,86$  мг/дл; 95% ДИ  $-47,39$ ,  $-12,33$ ,  $p = 0,001$ ) и ХС ЛПНП (размер средневзвешенной разницы:  $-37,27$  мг/дл; 95% ДИ  $-54,16$ ,  $-20,38$ ,  $p < 0,001$ ) без значимого влияния на уровень ТГ и ХС ЛПВП [16].

В клеточной модели НАЖБП, созданной с использованием клеток LO2, индуцированных с помощью олеиновой кислоты, накопление липидов было очевидным. УДХК значительно ингибировала накопление липидов при различных концентрациях (особенно 2 ммоль/л) и снижала способность клеток к росту в разные моменты времени. Биохимические параметры, такие как АЛТ, АСТ и гамма-глутамилтрансфераза, также значительно улучшались на фоне приема УДХК. Применение УДХК явно подавляло активацию АКТ, mTOR и CRTC2 и экспрессию pSREBP-1 в клетках LO2, индуцированных олеиновой кислотой. Результаты

данного исследования демонстрируют влияние УДХК на улучшение состояния при НАЖБП, так как УДХК ослабляла стеатоз печени, вызванный олеиновой кислотой, главным образом за счет регуляции передачи сигнала АКТ/mTOR/SREBP-1 [17].

Более глубокое понимание метаболических эффектов УДХК было получено в другом экспериментальном исследовании. При проведении оценки механизмов действия УДХК при связанных с ожирением митохондриальной дисфункции печени и воспалении жировой ткани, индуцированном макрофагами, у мышей с ожирением было показано, что УДХК значительно уменьшала количество липидных капель, свободных жирных кислот и ТГ, улучшая функцию митохондрий и усиливая потемнение белой жировой ткани у мышей ob/ob ob [18]. Данные результаты были связаны с повышенными энергетическими затратами печени, биогенезом митохондрий и включением метаболизма желчных кислот (мРНК Abca1, Abcg1 и BSEP, FGFR4 и белок TGR5). Кроме того, УДХК подавляла фосфорилирование NF- $\kappa$ B и STAT3 путем регуляции экспрессии сигналов SOCS1 и SOCS3. Эти изменения сопровождались снижением ангиогенеза, о чем свидетельствует снижение экспрессии VEGF, VCAM и TGF- $\beta$ RII. Важно отметить, что УДХК оказалась одинаково эффективна в снижении ожирения во всем организме. Это связано со снижением экспрессии в жировой ткани макрофагальной инфильтрации (CD11b, CD163 и CD206) и маркеров липогенной способности (липофусцин, SREBP-1 и CD36). Кроме того, УДХК значительно усиливала потемнение жировой ткани в ассоциации с усилением передачи в ней сигналов SIRT1-PGC1- $\alpha$ . Данные экспериментальные результаты позволяют предположить, что многоцелевая терапия модулирует потоки биосинтеза глюкозы и липидов, воспалительную реакцию, ангиогенез и дифференцировку макрофагов, что открывает перспективы УДХК как нового терапевтического средства не только при НАЖБП, но и при ожирении в целом [18].

Помимо позитивного влияния на показатели липидного спектра крови УДХК воздействовала и на показатели углеводного обмена. Метаанализ семи

исследований, включающих восемь групп лечения, выявил значительное снижение уровня глюкозы натощак после терапии УДХК (размер средневзвешенной разницы:  $-3,30$  мг/дл; 95% ДИ  $-6,36$ ,  $-0,24$ ,  $p = 0,034$ ; I2 = 28,95%). Кроме того, метаанализ двух групп лечения показал значительное снижение концентрации HbA<sub>1c</sub> (размер средневзвешенной разницы:  $-0,41$  мг/дл; 95% ДИ  $-0,81$ ,  $-0,01$ ,  $p = 0,042$ ; I2 = 0%). Еще один метаанализ четырех групп лечения также выявил значительное снижение уровня инсулина в плазме крови (размер средневзвешенной разницы:  $-1,50$  мг/дл; 95% ДИ  $-2,81$ ,  $-0,19$ ,  $p = 0,025$ ; I2 = 67,90%), однако незначительный эффект был отмечен на индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (размер средневзвешенной разницы:  $-0,20$  мг/дл; 95% ДИ  $-0,42$ ,  $0,01$ ,  $p = 0,057$ ; I2 = 85,34%) [19]. Результаты данного метаанализа показали, что УДХК значительно снижает концентрацию глюкозы в плазме крови натощак, HbA<sub>1c</sub> и инсулина, что свидетельствует о положительном влиянии на гомеостаз глюкозы. Дополнительное метаболическое преимущество от назначения УДХК отмечено при СД. Результаты экспериментального исследования показали, что применение УДХК снижало частоту развития диабетической катаракты за счет поддержания антиоксидантного статуса, снижения стресса эндоплазматического ретикулума и подавления структурных изменений растворимых белков хрусталика [20].

В последние годы в механизмах формирования и прогрессирования НАЖБП уделяется внимание нарушениям КМ [21]. В недавно проведенном экспериментальном исследовании изучались динамические изменения КМ на различных стадиях НАЖБП и определялось, может ли УДХК улучшить гистопатологические особенности печени у мышей с НАСГ, вызванным диетой с высоким содержанием жиров и холестерина. Как было показано, мыши с НАСГ имели значительно более высокое содержание *Fecalibaculum*, *Coriobacteriaceae*\_UCG-002 и *Enterorhabdus* и более низкое содержание *norank\_f\_Muribaculaceae*, *Bacteroides* и *Alistipes*, которые были частично восстановлены обработкой УДХК [22]. Лечение УДХК также значительно ослабляло воспаление в печени у мышей с НАСГ и частично восстанавли-

ливалось дисбактериоз КМ, а также повышалось экспрессию белков плотного соединения клаудина-1 и зонулина (ZO-1) в кишечнике. Это позволило сделать вывод о том, что УДХК (120 мг/кг) оказывала влияние на частичное восстановление КМ и восстановление целостности кишечного барьера, что сопровождалось ослаблением воспаления в печени на мышинной модели НАСГ [22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные современной литературы убедительно показывают, что наиболее исследованным, доступным в клинической практике и целесообразным подходом к лечению НАЖБП является применение УДХК. УДХК является естественной гидрофильной нецитотоксичной желчной кислотой, которая присутствует в норме в составе желчи, занимая 3-5% пула желчных кислот [23]. В последние годы установлено влияние УДХК на инсулинорезистентность — один из ведущих механизмов патогенеза метаболического синдрома и НАЖБП. По-видимому, это свойство УДХК связано с ее активирующим действием на рецептор клеточной поверхности для желчных кислот TGR5, который стимулирует выработку инкретинов (пептидных гормонов, секретируемых L-клетками кишечника в ответ на прием пищи), а также на рецептор желчных кислот FXR [24]. Недавно установлено, что УДХК служит сигнальной молекулой с системными эндокринными функциями. Они активируют протеинкиназные пути, представляют собой лиганды для TGR5 и таким образом регулируют собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, ТГ и энергии [25].

На сегодняшний день расшифрованы различные эффекты УДХК, являющиеся базисом для применения данного препарата у пациентов с различными формами НАЖБП. УДХК обладает цитопротективным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим и антифибротическим эффектами. На текущий момент УДХК обладает самой широкой доказательной базой при терапии НАСГ среди других гепатопротекторных препаратов. К настоящему времени на фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих пре-

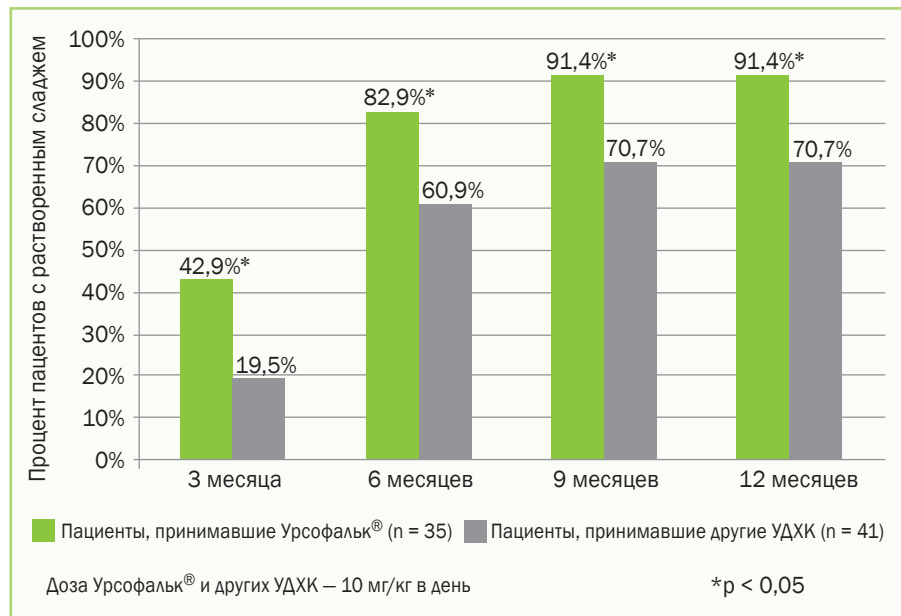


Рис. 2. Эффективность референтного препарата Урсофальк в растворении билиарного сладжа [27] / Efficacy of the reference drug Ursafalk in the dissolution of biliary sludge [27]

паратов. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референтный для Евросоюза и РФ препарат Урсофальк®. Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. По данным исследований, применение Урсофалька обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и печени, чем некоторые аналоги, произведенные в ЕС и Японии [26].

Преимущество в эффективности Урсофалька перед другими препаратами УДХК, представленными в РФ, было продемонстрировано в недавнем исследовании, оценивающем динамику растворения билиарного сладжа. Так, спустя 3 месяца наблюдения эффективность растворения сладжа при применении Урсофалька составила 43%, что было в два раза выше, чем при использовании других препаратов УДХК со статистической значимостью. При этом достоверная разница в эффективности между препаратами сохранялась на протяжении всего времени наблюдения (до 12 месяцев включительно) (рис. 2) [27].

Таким образом, Урсофальк® может являться препаратом выбора для коррекции метаболических нарушений у пациентов с НАЖБП. **ЛВ**

## Литература/References

- Ding X., He X., Tang B., et al. Integrated traditional Chinese and Western medicine in the prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: future directions and strategies. *Chin Med.* 2024; 19 (1): 21. DOI: 10.1186/s13020-024-00894-1.
- Pathil A., Mueller J., Warth A., et al. Ursodeoxycholy lysophosphatidylethanolamide improves steatosis and inflammation in murine models of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012; 55 (5): 1369-1378. DOI: 10.1002/hep.25531.
- Castro R. E., Ferreira D. M. S., Afonso M. B., et al. miR-34a/SIRT1/p53 is suppressed by ursodeoxycholic acid in the rat liver and activated by disease severity in human non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013; 58 (1): 119-125. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.008.
- Li H., Wang Q. L., Chen P. Z., et al. Ursodeoxycholic acid treatment restores gut microbiota and alleviates liver inflammation in non-alcoholic steatohepatic mouse model. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 788558. doi.org/10.3389/fphar.2021.788558.
- Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V., et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2021; 27 (10): 959-975. DOI: 10.3748/wjg.v27.i10.959.
- Рассказова М. А., Воробьев С. В., Бутова Е. Н. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных сахарным

- диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени. Терапевтический архив. 2023; 95 (4): 316-321. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202125.
- Rasskazova M. A., Vorobyev S. V., Butova H. N. Possibilities for the use of ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. Terapevticheskii Arkhiv. 2023; 95 (4): 316-321. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202125. (In Russ.)
7. Wu M., Zha M., Lv Q., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and stroke: A Mendelian randomization study. Eur J Neurol. 2022; 29 (5): 1534-1537. DOI: 10.1111/ene.15277.
  8. Zhang F., Deng Y., Wang H., et al. Gut microbiota-mediated ursodeoxycholic acids regulate the inflammation of microglia through TGR5 signaling after MCAO. Brain Behav Immun. 2024; 115: 667-679. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.11.021.
  9. Guo X., Wang J., Xu H., et al. Obesity induced disruption on diurnal rhythm of insulin sensitivity via gut microbiome-bile acid metabolism. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids. 2024; 1869 (1): 159419. DOI: 10.1016/j.bbalip.2023.159419.
  10. Vachliotis I. D., Polyzos S. A. The Role of Tumor Necrosis Factor-Alpha in the Pathogenesis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Curr Obes Rep. 2023; 12 (3): 191-206. DOI: 10.1007/s13679-023-00519-y.
  11. Guman M. S. S., Haal S., Acherman Y. I. Z., et al. Ursodeoxycholic Acid Use After Bariatric Surgery: Effects on Metabolic and Inflammatory Blood Markers. Obes Surg. 2023; 33 (6): 1773-1781. DOI: 10.1007/s11695-023-06581-8.
  12. Marchianò S., Biagioli M., Roselli R., et al. Beneficial effects of UDCA and norUDCA in a rodent model of steatosis are linked to modulation of GPBAR1/FXR signaling. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids. 2022; 1867 (11): 159218. DOI: 10.1016/j.bbalip.2022.159218.
  13. Ivachevska V. V. The effect of comprehensive treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with prediabetes on the lipid profile. Wiad Lek. 2021; 74 (4): 957-760.
  14. Wu P., Zhao J., Guo Y., et al. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. Biochem Biophys Res Commun. 2020; 529 (3): 834-838. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.05.128.
  15. Gheibi S., Gouvarchin Ghaleh H. E., Motlagh B. M., et al. Therapeutic effects of curcumin and ursodexychoic acid on non-alcoholic fatty liver disease. Biomed Pharmacother. 2019; 115: 108938. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108938.
  16. Simental-Mendía L. E., Simental-Mendía M., Sánchez-García A., et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Lipids Health Dis. 2019; 18 (1): 88. DOI: 10.1186/s12944-019-1041-4.
  17. Hu J., Hong W., Yao K. N., et al. Ursodeoxycholic acid ameliorates hepatic lipid metabolism in LO2 cells by regulating the AKT/mTOR/SREBP-1 signaling pathway. World J Gastroenterol. 2019; 25 (12): 1492-1501. DOI: 10.3748/wjg.v25.i12.1492.
  18. Chen Y. S., Liu H. M., Lee T. Y. Ursodeoxycholic Acid Regulates Hepatic Energy Homeostasis and White Adipose Tissue Macrophages Polarization in Leptin-Deficiency Obese Mice. Cells. 2019; 8 (3): 253. DOI: 10.3390/cells8030253.
  19. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., et al. 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.
  20. Abdel-Ghaffar A., Ghanem H. M., Ahmed E. K., et al. Ursodeoxycholic acid suppresses the formation of fructose/streptozotocin-induced diabetic cataract in rats. Fundam Clin Pharmacol. 2018; 32 (6): 627-640. DOI: 10.1111/fcp.12385.
  21. Ахмедов В. А., Гаус О. В. Кишечная микробиота и риск развития ожирения и неалкогольной жировой болезни печени. Учебное пособие. М.: 2020, Прима Принт. 88 с. Akhmedov V. A., Gaus O. V. Intestinal microbiota and the risk of obesity and nonalcoholic fatty liver disease. Study guide. Moscow: 2020, Prima Print. 88 p. (In Russ.)
  22. Li H., Wang Q., Chen P., et al. Ursodeoxycholic Acid Treatment Restores Gut Microbiota and Alleviates Liver Inflammation in Non-Alcoholic Steatohepatic Mouse Model. Front Pharmacol. 2021; 12: 788558. DOI: 10.3389/fphar.2021.788558.
  23. Trampert D. C., Kunst R. F., van de Graaf S. F. Targeting bile salt homeostasis in biliary diseases. J.Curr Opin Gastroenterol. 2024; 40 (2): 62-69. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000997.
  24. Yokoyama K., Tatsumi Y., Hayashi K., et al. Effects of Ursodeoxycholic Acid and Insulin on Palmitate-Induced ROS Production and Down-Regulation of PI3K/Akt Signaling Activity. Biol Pharm Bull. 2017; 40 (11): 2001-2004. DOI: 10.1248/bpb.b17-00423.
  25. Elhini S. H., Wahsh E. A., Elberry A. A., et al. The Impact of an SGLT2 Inhibitor versus Ursodeoxycholic Acid on Liver Steatosis in Diabetic Patients. Pharmaceuticals (Basel). 2022; 15 (12): 1516. DOI: 10.3390/ph15121516.
  26. Setchell K. D., Galzigna L., O'Connell N., et al. Bioequivalence of a new liquid formulation of ursodeoxycholic acid (Ursosalk suspension) and Ursosalk capsules measured by plasma pharmacokinetics and biliary enrichment. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 21 (6): 709-721. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02385.x.
  27. Хлынов И. Б., Акименко Р. И., Гурикова И. А. и др. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. Лечащий Врач. 2019; 4: 80-83. Hlynov I. B., Akimenko R. I., Gurikova I. A., et al. Biliary sludge: therapeutic experience in the real clinical practice. Lechaschi Vrach. 2019; 4: 80-83. (In Russ.)

#### Сведения об авторе:

Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; v\_akhmedov@mail.ru.

#### Information about the author:

Vadim A. Akhmedov, Dr. of Sci. (Med.) Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk; v\_akhmedov@mail.ru.

Поступила/Received 18.01.2024

Поступила после рецензирования/Revised 19.02.2024

Принята в печать/Accepted 21.02.2024