

Патогенетичні напрямки використання урсодезоксіхолової кислоти у клінічній практиці

Л.В. Журавльова, Ю.О. Шеховцова

Харківський національний медичний університет

Історія застосування жовчних кислот (ЖК) з лікувальною метою налічує не одне століття. Задовго до ери доказової медицини ці речовини знайшли широке застосування в китайській медицині, де жовч ведмедів і панд використовувалася в якості жарознижуючого, протизапального і літолітичного засобів.

Тривалий час ЖК розглядались лише як речовини, які регулюють процес травлення, приймаючи участь у перетравлюванні і абсорбції харчових жирів і жиророзчинних вітамінів.

Структурна і функціональна різноманітність ЖК в тваринному організмі дозволяє їм брати участь не тільки в процесах травлення і всмоктування харчових жирів, але і проявляти гормоноподібні ефекти, пов'язані з активацією мембранних і ядерних рецепторів.

Роль ЖК вийшла далеко за рамки поверхнево-активних речовин травного тракту після відкриття в 1999 році ядерних фарнезоїдних X-рецепторів (FXR), природними лігандами яких є ЖК. Подальше вивчення ролі ЖК дозволило отримати більш ніж неочікувані результати. Так, було встановлено, що ЖК, зв'язуючись з FXR, грають роль «метаболічних інтеграторів» в контролі рівня жирів і глюкози, а також регулюють енергетичний метаболізм, модулюючи експресію генів. Через три роки після відкриття FXR, Mauguana та ін. описали G-білковий рецептор клітинної мембрани (GPCR), який також активується за допомогою ЖК. Цей рецептор отримав назву мембранного рецептора жовчних кислот (M-BAR) [26], або TGR5 [20], він же GP-BAR1 [29, 39].

Ряд дослідників [26] клонували TGR5 в людських ембріональних ниркових клітинах і охарактеризували різну афінність окремих ЖК до цих рецепторів [20].

В декількох дослідженнях визначили послідовність амінокислот, кодуєвих ген TGR5 [20, 26]. У людини ген TGR5 локалізується на хромосомі 2q35, і послідовність комплементарної ДНК практично повністю гомологічна (> 80%) багатьом гризунам, що показує високу структурну консервативність цих генів [20]. 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 [18]. Був доведений широкий розподіл рецепторів в тканинах тварин і людини, в тому числі в вісцеральних органах [27; 39],

головному і спинному мозку [4, 21, 27, 39], клітинах ендокринних залоз, адипоцитах, а також імунних органах, таких як селезінка і лімфатичні вузли [20]. Як згадувалося раніше, ЖК є лігандами для TGR5, але володіють далеко не однаковою спорідненістю до даного виду рецепторів. Так, кон'югація ЖК з гліцином має низький вплив на їх TGR5 - агоністичну активність, а кон'югація з таурином істотно її підвищує. Грунтуючись на визначенні внутрішньоклітинного рівня цАМФ, встановлена послідовність ЖК відповідно до їх потенціала афінності до TGR5: літохолева кислота > дезоксихолева кислота > хенодезоксихолева кислота > холева кислота [20, 26]. А ось даних про наявність селективних антагоністів TGR5 поки що немає.

Внутрішньоклітинний каскад реакцій, що запускається активацією TGR5, коротко можна описати таким чином: при зв'язуванні ЖК з TGR5 відбувається формування комплексу ліганд-білок і вивільнюється субодиниця G-альфа, що активує аденилатциклазу, яка в свою чергу підвищує синтез цАМФ [15].

Звертаючись до даних про значне поширення TGR5, цікаво відзначити, що цілеспрямоване руйнування TGR5 в експерименті не приводить до порушення органогенезу і зниження фертильності [27, 39]. У той же час в печінці збільшується експресія цитохромів і білків, залучених до синтезу і транспорту ЖК, проте концентрація ЖК в крові не підвищується, що наводить на думку про наявність інших гомеостатичних механізмів у TGR5-негативних мишей [27, 39]. 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 [12].

Також примітними є дані про гендерні відмінності, пов'язані з регулюванням метаболічних процесів через TGR5. Так відзначається значне підвищення маси тіла при дієті з високим вмістом жирів у жіночих осіб TGR5-негативних [27, 38].

Біологічна роль активації TGR5 включає в себе великий спектр ефектів, серед яких можна виділити протизапальний, антиатерогенний, метаболічний, антисклерозуючий ефекти, а також участь у процесах канцерогенезу, проліферації і апоптозу, регуляції моторики шлунково-кишкового тракту.

Як матеріал для вивчення протизапальних ефектів активації TGR5 використовувалися моноцити людини [20]. Встановлено, що TGR5 експресуються на моноцитах в початковій стадії їх диференціювання в дендритні клітини, які виступають в якості регуляторів придбаного і природженого імунітету [19]. Отримані дані вказують на те, що TGR5 беруть участь в здійсненні раніше не відомої імуносупресивної дії ЖК на клітини імунної системи [8].

Крім того, відомо, що у відповідь на стимуляцію ліпополісахарідом (ЛПС) клітини Купфера синтезують ряд прозапальних цитокінів [22]. Абсолютно протилежний ефект, що полягає в зниженні рівня таких прозапальних цитокінів, як інтерлейкін-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 і фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α), спостерігається при активації TGR5 тієї ж локалізації. Важливо також відмітити, що синтез прозапальних цитокінів впливає на вищу стимуляцію ЛПС в макрофагах TGR5-негативних мишей, ніж у TGR5-позитивних, що підтверджує роль активації TGR5 в зниженні запальної відповіді на грамнегативні бактерії [15].

Активну участь у розвитку запальних процесів також беруть TGR5, локалізовані в шлунково-кишковому тракті. Як уже згадувалося, TGR5-негативні миші мають аномальну морфологію епітелію товстої кишки зі зміненою молекулярною архітектонікою епітеліальних щільних контактів, що призводить до збільшення проникності стінки кишечника і підвищення ризику розвитку важкого коліту.

Утворення атеросклеротичних бляшок пов'язано з місцевою запальною реакцією і ремоделюванням судин, що викликано відкладенням ліпідів плазми в інтимі артерій. Склад атеросклеротичної бляшки залежить від тісної взаємодії між ендотелієм і моноцитами. Синтезуючи прозапальні фактори, ендотелій індукує диференціювання моноцитів в макрофаги, тим самим полегшуючи накопичення ліпідів в цитоплазмі макрофагів і призводячи до формування пінистих макрофагів - основних учасників процесу атерогенезу. Антиатеросклеротична дію активації TGR5, в першу чергу, проявляється зменшенням розміру атеросклеротичних бляшок. По-перше, це обумовлено зменшенням кількості ендотеліальних макрофагів, а по-друге, зниженням активності запального процесу всередині самої атеросклеротичної бляшки [30]. Примітно, що більш виражений вплив на процес формування атеросклеротичних змін при активації TGR5 відзначається у TGR5-позитивних мишей, позбавлених рецепторів до ліпопротеїнів низької щільності (LDLR-негативні миші), в той час як у мишей LDLR / TGR5-негативних цей ефект менш помітний [30]. Крім того, в експериментальних дослідженнях на ендотеліальних клітинах активація TGR5 збільшує виробництво оксиду азоту (NO), який є однією з ключових антиатерогенних молекул [24].

Також є цікаві дані експериментальних досліджень про відмінність профілю ЖК в сироватці крові у хворих з коронарним атеросклерозом і без нього. Так, при атеросклеротичному ураженні відзначається зниження концентрації літохолової кислоти (ЛХК), одного з найбільш потужних активаторів TGR5. Цілком можливо, що недолік ЛХК може зменшувати протизапальну TGR5-сигналізацію на макрофаги. Однак дана концепція вимагає подальшого вивчення [13].

Найвні в даний час дані вказують на агонізм ЖК по відношенню до TGR5 в якості ключового регулятора основного обміну [31; 32]. Watanabe і ін. в спостереженнях на мишах встановили, що активація TGR5 збільшує витрату енергії і споживання кисню, тим самим запобігаючи ожирінню і знижуючи резистентність до інсуліну [42]. В адипоцитах бурої жирової тканини і міоцитах скелетних м'язів, ЖК, взаємодіючи з TGR5, активують фермент - йодтироніни дейодіназ 2 типу, яка бере участь у перетворенні неактивної форми T4 (тіроніна) в активну - T3 (трийодтиронін), основний регулятор клітинного основного обміну [42].

Експериментальні дослідження також вказують на TGR5 як мішень для лікування цукрового діабету. Стимуляція TGR5 індукує секрецію глю-когоноподобного пептиду 1 (ГПП-1) ентерохромоефініми клітинами кишечника, у відповідь на що підвищується синтез інсуліну бета-клітинами підшлункової залози [37]. Підтвердженням тому стало клінічне дослідження на здорових добровольцях, яким в формі ректальних клізм вводили таурохо-лат натрію (агоніст TGR5), що призводило до швидкого збільшення концентрації циркулюючого ГПП-1 [14, 43]. Інший агоніст TGR5 - олеанолова кислота - підвищує толерантність до глюкози у мишей з ожирінням і цукровим діабетом [34].

Таким чином, вплив на TGR5 різної локалізації активує ряд механізмів гомеостазу енергетичного обміну. В першу чергу, це дозволяє коригувати метаболізм глюкози та відкрити нові перспективи в лікуванні цукрового діабету і ожиріння.

Добре відомо, що ЖК беруть участь в процесі канцерогенезу товстої кишки [6]. У той же час при розвитку дуоденогастрального рефлюксу, ЖК, потрапляючи в шлунок і стравохід, збільшують ризик виникнення карциноми стравоходу і шлунка [17, 31]. Активація TGR5 здатна індукувати метаплазію епітелію, яка спостерігається при такому передраковому процесі, як стравохід Барретта [17, 44]. Недавнє клінічне дослідження по вивченню виживання пацієнтів з аденокарциномою шлунка, проаналізоване за допомогою кривих Каплана-Мейєра, показало, що чим більше імунореактивність TGR5 в біоптатах аденокарциноми, тим гірше виживання [9]. Наведені дані свідчать про негативний вплив TGR5 - опосередкованих механізмів на процеси канцерогенезу верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. У той же час активація TGR5, локалізованих в гепатобіліарній системі, надає протипухлинну дію відносно формування гепатоцелюлярної карциноми. Цей механізм обумовлений інгібуванням транскрипційного фактора STAT 3, регулюючого шляху, які беруть участь в онкогенезі, які включають прогресію клітинного циклу пухлини, апоптоз, ангіогенез, метастазування [10]. Важливо також відмітити, що у TGR5-негативних мишей гепатоцелюлярна карцинома зустрічається частіше, ніж у мишей дикого типу. Це також обумовлено процесами STAT 3 фосфорилування, яке у TGR5-

негативних мишей в 2 рази вище. Отримані експериментальні дані на мишах можуть знайти відображення і в вивченні канцерогенеза людини, так як хронічна активація СТАТ3-фосфорилування часто виявляється в пухлинних клітинах печінки людини [16].

Також встановлено, що ЖК надають антиапоптотичну дію в холангіоцитах [28]. У синусоїдальних клітинах печінки активація TGR5 збільшує фосфорилування рецептора апоптозу CD95, тим самим запобігаючи CD95-залежний апоптоз синусоїдальних клітин [23].

Подальше вивчення протективної ролі TGR5 локалізованих в гепатобіліарній системі являє собою перспективний напрямок по розробці ефективних методів боротьби з розвитком аденокарциноми печінки.

Хронічні холестатичні розлади, вкрай важко переносяться хворими. В першу чергу, це стосується пацієнтів з первинним склерозуючим холангітом (ПСХ). Причиною такого свербіння є збільшення концентрації ЖК в плазмі і шкірі. У дослідженні на мишах встановлено, що ЖК, взаємодіючи з TGR5 нервових гангліїв задніх корінців, призводять до активації гастрін-релізінг пептидів, які синтезують нейронами, які і опосередковують розвиток сверблячки. Певний інтерес представляє той факт, що у мишей з над експресією TGR5 розвивається спонтанний свербіж, в той час як у TGR5-негативних мишей свербіж розвивається рідше, ніж у мишей дикого типу після внутрішньошкірних ін'єкцій агоністів TGR5 [18].

В даний час найбільш вивчені терапевтичні ефекти УДХК. В першу чергу це пов'язано з тим, що УДХК є єдиною нетоксичною серед ЖК, що обумовлено її гідрофільністю. За зростанням гідрофобних властивостей ЖК розташовуються в наступному порядку: урсодезоксихолева < хенодесоксихолева < дезоксихолева < літохолева кислота. Цей порядок відображає токсичність ЖК, адже саме гідрофобні молекули, проникаючи в ліпідні шари мембран клітин і мітохондрій, викликають ушкодження клітин, включаючи апоптоз і некроз. УДХК конкурує з токсичними ЖК в процесі абсорбції в тонкій кишці і на мембрані гепатоцитів, тим самим надаючи захисну дію. Крім того, нещодавні дослідження підкреслили роль ЖК в якості сигнальних молекул, які модулюють їх власний біосинтез і регулюють ряд метаболічних шляхів. Вплив УДХК на ендокринні рецептори зумовлює нормалізацію обміну холестерину, зниження інсулінорезистентності і маси тіла, перешкоджає розвитку і прогресуванню атеросклерозу, а також зупиняє розвиток фіброзу і цирозу печінки.

УДХК - найбільш ефективний в лікуванні гепатобіліарних (і не тільки) захворювань препарат - володіє широкою палітрою впливів. УДХК здійснює літолітичну, холеретичну, захисну, гепатопротекторну, антихолестатичну, антифібротичну,

антиоксидантну, імуномодулюючу, про- і антиапоптотичну, гіпохолестеринемічну дію. УДХК - лікарський засіб з хорошим профілем безпеки, практично не викликає побічних ефектів. УДХК застосовують для лікування ЖКХ з кінця 1970-х років, тому цілком обгрунтованим було прагнення «об'єднати зусилля» УДХК і статинів в боротьбі з жовчними каменями. В дослідженні при лікуванні хворих ЖКХ протягом 6 міс симвастатином (20 мг / добу) в поєднанні з УДХК (750 мг / добу) відбулося розчинення 20 каменів жовчного міхура діаметром 3 мм [35]. Комбінація ловастатину з УДХК викликала прискорення літолізу на 56% [35]. В експериментальній моделі холестеринових жовчних конкрементів введення ловастатину (3,3 мг/г) протягом 10 тижнів призводило до загального зниження літогенності і печінкової і пузирної жовчі на 79% в порівнянні з плацебо. Це, на думку авторів, доводить, що монотерапія ловастатином може сприяти розчиненню жовчних конкрементів у людей [3]. Однак з'явилися і критикуючі статті. Так, в рандомізованому плацебо контрольованому дослідженні було доведено відсутність ефекту всіх показників літогенності жовчі (рівні ХС, жовчних кислот, фосфоліпідів, індексу насичення жовчі холестерином і час нуклеації) *in vivo* при 3-тижневому прийомі 40 мг правастатину хворими ЖКХ [33].

Н. Jaeger і співавт. [20] ілюструють, наскільки многогранним є процес зміни літогенності жовчі. В ізольованій печінці щура, перфузованої протягом 7 днів 0,1% розчином правастатину, відзначено підвищення біліарної секреції фосфоліпідів, але не секреції аполіпопротеїну А-I. Таким чином, фосфоліпіди солюбізують ХС в жовчі, але аполіпопротеїн А-I є антинуклеарним фактором, і дисбаланс між цими показниками може приводити, навпаки, до збільшення літогенності жовчі.

За даними іншого рандомізованого дослідження, при 6-місячному прийомі симвастатину (20 мг / добу) в комбінації з УДХК (750 мг / добу) не було виявлено збільшення швидкості зникнення фрагментів каменів у пацієнтів з поодинокими холестериновими жовчними каменями після ударно-хвильової літотріпсії [25]. Ймовірно, такі суперечливі результати пояснюються протилежними даними про вплив УДХК на активність ГМГ-КоА-редуктази. Одні автори вказують на підвищення активності ензиму [25], інші свідчать про відсутність ефекту [5], треті дослідники наводять докази достовірного (на 40%) зниження активності ГМГ-КоА-редуктази [2]. У пацієнтів з підвищеною активністю ГМГ-КоА-редуктази в відповідь на прийом УДХК цілком прогнозований мінімальний або навіть негативний ефект статинів на літогенність жовчі. Існують спроби комбінувати у хворих ЖКХ статини з рослинними гепатопротекторами, наприклад з Хофітол [2].

Клінічні спостереження показують, що при призначенні статинів хворим з атерогенною дісліпідемією у зв'язку з вираженим при цьому цитолітичним синдромом необхідне одночасне призначення препаратів УДХК. Це призводить до нормалізації біохімічних проб печінки і позитивної динаміки в структурі печінки за даними морфології. У дослідженні Л.А. Звенигородської і співавт. [1] початково у пацієнтів при біопсії печінки індекс гістологічної активності (ГА) становив 8 (1-3-3-1), за висновком по дослідженню біоптату мав місце хронічний порталний і лобулярний гепатит низького ступеня активності, аутоімунний холангіт. Використовувалось лікування препаратом УДХК в дозі 1 г / добу і симвастатином 10 мг / добу упродовж 5 місяців, в результаті при повторному дослідженні рівень ГА склав 2 (0-0-1-1), а за висновком по дослідженню біоптату мав місце хронічний вогнищевий порталний гепатит мінімального ступеню активності. Таким чином, на тлі комбінованої терапії статинами і УДХК відзначена позитивна динаміка, яка полягає в переході дісліпідемії з Ів в менш атерогенну Іа ступінь. Також за даними контрольної біопсії печінки відзначені зменшення ГА, нормалізація діаметра порталних трактів, зменшення їх фіброзу і інфільтрації лімфоцитами, відсутність перипортальних некрозів, гіперплазії ретикуло-ендотеліальної системи, зменшення ознак холестазу [2]. В цілому, автори приходять до висновку про те, що при НАЖХП в стадії НАСГ доцільний прийом статинів в комбінації з УДХК [1]. Цей постулат підтверджений в роботі О.М. Коренієвої із співавт. [2]. Доведено, що вже 3-тижневий прийом УДХК достовірно (на 36-39%) знижував підвищений вдвічі на тлі лікування статинами рівень сироваткових трансаміназ у хворих метаболічним синдромом і НАСГ. Порівняльний аналіз впливу симвастатину, УДХК і їх комбінації на ліпідний обмін показав значимі зміни показників ліпідного спектру [2]. При лікуванні комбінацією препаратів вже через 3 місяці виявлено достовірно більше зниження рівнів ЗХС, ТГ і ХСЛПНЩ в порівнянні з групами хворих метаболічним синдромом і НАЖХП, які отримували симвастатин ($p < 0,05$) або УДХК ($p < 0,05$) у вигляді монотерапії [1]. Оскільки УДХК досить ефективно розчиняє депо холестерину в жовчному міхурі (жовчні камені), цілком логічно припустити подібний ефект УДХК і щодо холестеринових депо іншої локалізації - в стінці судини, в печінці і т.д.

Проведено рандомізоване проспективне дослідження, що включало 48 пацієнтів з первинною або родинною ГХС, що не відповідали на лікування сімвастатином або аторвастатином. Комбінація симвастатину (або аторвастатину) в дозі 20 мг / добу і УДХК в мінімальній дозі (1 капс / добу) протягом 4 місяців виявилася більш ефективною в зниженні вмісту ХСЛПНЩ в сироватці крові в порівнянні з прийомом тільки відповідного статина в дозі 40 мг / добу ($p < 0,01$ в обох випадках) [7]. Результати дослідження

продемонстрували ефективність використання комбінованої терапії статинами в низьких дозах і УДХК в лікуванні пацієнтів з первинною або родинною ГХС, спочатку що не відповідали на лікування монотерапією статинами. Автор зазначив, що приєднання УДХК в мінімальній дозі дозволило знизити дозу статинів в два рази і досягти вираженого гіполіпідемічного ефекту [7]. В іншому дослідженні також доведений найбільший гіполіпідемічний ефект у хворих ЖКХ на тлі комбінованої терапії правастатином і УДХК в порівнянні з монотерапією цими препаратами [7].

Патофізіологічні механізми серцевої недостатності не обмежуються лише недостатністю насосної функції серця – мають значення також виразні порушення стану м'язово-скелетної, нейроендокринної, імунної систем та нирок [5].

Ключовим аспектом хронічною серцевою недостатності (ХСН) є ендотеліальна дисфункція, яка впливає на виразність клінічних симптомів у хворих [5] і таким чином впливає на якість життя пацієнтів. Прозапальні цитокіни беруть участь в розвитку ендотеліальної дисфункції [25], впливають на прогресування захворювання і виснаження м'язової маси [40]. Найбільш значимим цитокіном в цьому аспекті є фактор некрозу пухлин (ФНП) - α . Однак спроби клінічного застосування специфічних антитіл для блокування надлишкової продукції ФНП- α при ХСН були в значній мірі невдалими [11, 25]. Одна з існуючих гіпотез розглядає активацію прозапальних цитокінів як наслідок зміни морфології стінки кишечника і його бар'єрної функції [33]. Таким чином, ліпополісахариди (ЛПС) - ендотоксини, які є компонентами клітинної стінки грамнегативних бактерій, які можуть потрапляти в кровотік через набряклу стінку кишечника в періоди декомпенсації серцевої недостатності або просто внаслідок порушення морфології кишки [5]. Інгібування ЛПС може бути клінічно більш значущим, ніж терапія, спрямована на окремі цитокіни, що утворюються під час дії ЛПС [33]. Інтерес в цьому відношенні викликає урсодеоксіхіолева кислота (УДХК) – жовчна кислота, що використовується при лікуванні хворих холестатичними захворюваннями печінки і, мабуть, здатна утворювати змішані міцели навколо ЛПС, приводячи до їх детоксикації [33]. УДХК є фізіологічним компонентом людської жовчі, яка використовувалася при холестатичних захворюваннях печінки, таких як первинний біліарний цироз [36]. Цей лікарський засіб продається з 1950-х рр. в Японії і з середини 1980-х рр. в західних країнах. Його структура була вперше описана Iwasaki в 1936 р. У 1970-х рр. стало очевидним, що УДХК може розчиняти камені в жовчному міхурі.

В дослідженні S. von Haehling та співавторів оцінювали вплив УДХК на функцію ендотелію та маркери запалення у хворих на ХСН. Проведено проспективне одноцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване перехресне дослідження УДХК у 17

пацієнтів чоловічої статі з клінічно стабільною ХСН [II / III функціонального класу по New York Heart Association (NYHA) з фракцією викиду лівого шлуночка <45%]. Пацієнти рандомізовано отримували лікування УДХК по 500 мг два рази на день протягом 4 тижнів і плацебо протягом ще 4 тижнів. Первинною кінцевою точкою дослідження був піковий постішемієскій периферичний кровообіг у верхній кінцівці, оцінений за допомогою тензометричної плетизмографії. В результаті дослідження завершили 16 хворих. Всі хворі добре перенесли лікування УДХК. У порівнянні із застосуванням плацебо, лікування УДХК значимо покращувало піковий постішемієскій кровотік в верхньої кінцівки (+18%; $p=0,038$), також при лікуванні УДХК спостерігалася тенденція до поліпшення пікового постішемієского кровоструму нижньої кінцівки (+17%; $p=0,079$). У хворих поліпшувалася функція печінки: після лікування УДХК рівні γ -глутамілтрансферази, аспартаттрансамінази і розчинних рецепторів фактора некрозу пухлини α 1-го типу були нижче, ніж після застосування плацебо ($p<0,05$ для всіх порівнянь). Зміни результатів тесту з 6-хвилинною ходьбою і функціонального класу ХСН (NYHA) не виявлено; рівні фактору некрозу пухлини- α та інтерлейкіну-6 не змінилися або підвищилися при лікуванні УДХК в порівнянні з плацебо. Таким чином зрозуміло, що лікування УДХК поліпшує периферичний кровообіг і пов'язане з позитивною динамікою рівнів маркерів функції печінки [12, 18, 35].

Список літератури:

1. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Черкашова Е.А., Ефремов Л.И. Статиновый гепатит. Трудный пациент 2009;(4-5):44-9.
2. Звенигородская Л.А., Мельникова Н.В. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: место гепатопротекторов. Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum 2009;(1):32-6.
3. Abedin M.Z., Narins S.C., Park E.H. et al. Lovastatin alters biliary lipid composition and dissolves gallstones: a long-term study in prairie dogs. Dig Dis Sci 2002; 47(10):2192-210.
4. Alemi F., Kwon E., Poole D.P., et al. The TGR5 receptor mediates bile acid-induced itch and analgesia. Journal of Clinical Investigation 2013; 123: 1513-30.
5. Anker S.D., von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. Heart 2004; 90:464 –70.
6. Bernstein C., Holubec H., Bhattacharyya A.K., et al. Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid. Archives of Toxicology 2011; 85: 863-71.
7. Cabezas Gelabert R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial (in Spanish). Rev Clin Esp 2004;204(12):632-5.

8. Calmus Y., Guechot J., Podevin P., et al. Differential effects of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids on interleukin 1, interleukin 6 and tumor necrosis factor-alpha production by monocytes. *Hepatology* 1992; 16: 719-23.
9. Cao W., Tian W., Hong J., et al. Expression of bile acid receptor TGR5 in gastric adenocarcinoma. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 2013; 304: G322-G327.
10. Chen W.-D., Yu D., Forman B.M., et al. The deficiency of G-protein-coupled bile acid receptor gpbar1 (TGR5) enhances chemically-induced liver carcinogenesis. *Hepatology* 2013;57(2):656-66.
11. Chung E.S., Packer M., Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133– 40;
12. Cipriani S., Mencarelli A., Chini M.G., et al. The bile acid receptor GPBAR-1 (TGR5) modulates integrity of intestinal barrier and immune response to experimental colitis. *PLoS ONE* 2011; 6: e25637
13. 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; 56: 24-6.
14. Evans K. A., Budzik B.W., Ross S.A., et al. Discovery of 3-aryl-4-isoxazolecarboxamides as TGR5 receptor agonists. *Journal of Medicinal Chemistry* 2009; 52: 7962-5.
15. Fiorucci S, Mencarelli A, Palladino G, Cipriani S. Bile-acid-activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid-X-receptor in lipid and glucose disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30:570-80.
16. He G., Yu G.-Y., Temkin V., et al. Hepatocyte IKKbeta/NF-kappaB inhibits tumor promotion and progression by preventing oxidative stress-driven STAT3 activation. *Cancer Cells* 2010; 17: 286-97.
17. Hong J., Behar J., Wands J., et al. Role of a novel bile acid receptor TGR5 in the development of oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2010; 59: 170-80.
18. Hov J. R., Keitel V., Laerdahl J. K., et al. Mutational characterization of the bile acid receptor TGR5 in primary sclerosing cholangitis. *PLoS ONE* 2010; 5: e12403

19. 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; 136: 153-62.
20. Kawamata Y., Fujii R., Hosoya M., et al. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids. *Journal of Biological Chemistry* 2003; 278: 9435-40.
21. Keitel V., Donner M., Winandy S., et al. Expression and function of the bile acid receptor TGR5 in Kupffer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2008; 372: 78-84.
22. Keitel V., Görg B., Bidmon H.J., et al. The bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) acts as a neurosteroid receptor in brain. *Glia* 2010; 58: 1794-805.
23. Keitel V., Reinehr R., Gatsios P., et al. The G-protein coupled bile salt receptor TGR5 is expressed in liver sinusoidal endothelial cells. *Hepatology* 2007; 45: 695-704.
24. Kida T., Tsubosaka Y., Hori M., et al. Bile acid receptor TGR5 agonism induces NO production and reduces monocyte adhesion in vascular endothelial cells *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2013; 33: 1663-9.
25. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M. et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594–602;
26. Maruyama T., Miyamoto Y., Nakamura T., et al. Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR). *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002; 298: 714-9.
27. Maruyama T., Tanaka K., Suzuki J. et al. Targeted disruption of G protein-coupled bile acid receptor 1 (Gpbar1/M-Bar) in mice. *Journal of Endocrinology* 2006; 191: 197-205.
28. Marzioni M., Ueno Y., Glaser S., et al. Cytoprotective effects of taurocholic acid feeding on the biliary tree after adrenergic denervation of the liver. *Liver International* 2007; 27: 558-68.
29. Müssig K., Staiger H., Machicao F., et al. Preliminary report: genetic variation within the GPBAR1 gene is not associated with metabolic traits in white subjects at an increased risk for type 2 diabetes mellitus. *Metabolism - Clinical and Experimental* 2009;58:1809-11.
30. Pols T. W. H., Nomura M., Harach T., et al. TGR5 activation inhibits atherosclerosis by reducing macrophage inflammation and lipid loading. *Cell Metabolism* 2011; 14: 747-57.
31. Pols T. W. H., Noriega L.G., Nomura M., et al. The bile acid membrane receptor TGR5: a valuable metabolic target. *Digestive Diseases* 2011; 29: 37-44.
32. Porez G., Prawitt J., Gross B., Staels B. Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease. *Journal of Lipid Research* 2012; 53: 1723-37.

33. Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A. et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1561–9.
34. Sato H., Genet C., Strehle A., et al. Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea*. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2007; 362: 793-8.
35. S. von Haehling, J.C. Schefold, E.A. Jankowska, J. Springer, A. Vazir, P.R. Kalra, A. Sandek, G. Fauler, T. Stojakovic, M. Trauner, P. Ponikowski, H-D. Volk, W. Doehner, A. J. S. Coats, P. A. Poole-Wilson, S. D. Anker «Ursodeoxycholic Acid in Patients With Chronic Heart Failure. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial.- *J Am Coll Cardiol* 2012;59:585-92.
36. Talwalkar J.A., Lindor K.D. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003;362: 53–61.
37. Thomas C., Gioiello A., Noriega L., et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metabolism* 2009; 10:167-77.
38. Vassileva G., Hu W., Hoos L., et al. Gender-dependent effect of Gpbar1 genetic deletion on the metabolic profiles of diet-induced obese mice. *Journal of Endocrinology* 2010; 205: 225-32.
39. Vassileva G., Golovko A., Markowitz L., et al. Targeted deletion of Gpbar1 protects mice from cholesterol gallstone formation. *Biochemical Journal* 2006; 398: 423-30.
40. Von Haehling S., Morley J.E., Anker S.D. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1:129 –33.;
41. Von Haehling S., Anker S.D. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1:1–5.
42. Watanabe M., Houten S.M., Matakci C., et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature* 2006; 439: 484-9.
43. Wu T., Bound M.J., Standfield S.D., et al. Effects of rectal administration of taurocholic acid on glucagonlike peptide-1 and peptide YY secretion in healthy humans. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013;15: 474-7.
44. Yasuda H., Hirata S., Inoue K., et al. Involvement of membrane-type bile acid receptor M-BAR/TGR5 in bile acid-induced activation of epidermal growth factor receptor and mitogen-activated protein kinases in gastric carcinoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2007; 354: 154-9.

L.V. Zhuravlyova, Y.O. Shekhovtsova

Pathogenetic directions for use of ursodeoxycholic acid in clinical practice

The article presents modern views on the use of ursodeoxycholic acid in clinical practice. TGR5 are G-protein-linked, membrane bile acids receptors that widely express in tissues of

animals and humans. Namely tissue localization of TGR5 determines biological effects of activation of these receptors. This review focuses on the role of TGR5 as a new pharmacological target for the treatment of patients with metabolic syndrome, diabetes, obesity, atherosclerosis, liver disease and cancer processes.