

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-34-38

## Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты у пациентов неалкогольным стеатогепатитом с нарушенным гликемическим контролем

Шиповская А. А.<sup>1</sup>, Курбатова И. В.<sup>2</sup>, Дуданова О. П.<sup>1</sup><sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет» (185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33)<sup>2</sup> Институт биологии — обособленное подразделение Федерального Государственного Бюджетного Учреждения Науки Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук» (185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11)

## Pleiotropic effects of ursodeoxycholic acid in patients with non-alcoholic steatohepatitis with impaired glycemic control

A. A. Shipovskaya<sup>1</sup>, I. V. Kurbatova<sup>2</sup>, O. P. Dudanova<sup>1</sup><sup>1</sup> Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education "Petrozavodsk State University" (185910, Russia, Republic of Karelia, Petrozavodsk, Lenin avenue, 33)<sup>2</sup> Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences (185910, Russia, Republic of Karelia, Petrozavodsk, Pushkinskaya st., 11)

**Для цитирования:** Шиповская А. А., Курбатова И. В., Дуданова О. П. Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты у пациентов неалкогольным стеатогепатитом с нарушенным гликемическим контролем. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;183(11): 34–38. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-34-38

**For citation:** Shipovskaya A. A., Kurbatova I. V., Dudanova O. P. Pleiotropic effects of ursodeoxycholic acid in patients with non-alcoholic steatohepatitis with impaired glycemic control. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;183(11): 34–38. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-34-38

### ✉ Corresponding author:

Дуданова Ольга Петровна  
Olga P. Dudanova  
odudanova@gmail.com

Шиповская Анастасия Андреевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены

Курбатова Ирина Валерьевна, к.б.н., ст.н.с. лаборатории генетики

Дуданова Ольга Петровна, профессор, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены

Anastasiya A. Shipovskaya, assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene; ORCID: 0000–0003–3830–6446, Scopus Author ID: 57202004569

Irina V. Kurbatova, Cand. (PhD) of Biology, Senior Research Associate in the Laboratory for Genetics; ORCID: 0000–0001–7620–7065, Scopus Author ID: 6603406315

Olga P. Dudanova, Professor, Doctor of Medical Science, Head Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene; ORCID: 0000–0003–2613–5694, Scopus Author ID 6603343207

## Резюме

**Цель** — определение влияния урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на показатели апоптоза, некроза гепатоцитов, углеводного, липидного обмена и системного воспаления у пациентов неалкогольным стеатогепатитом с нарушенным гликемическим контролем.

**Материалы и методы.** Обследовано 67 пациентов НАСГ: с предиабетом — 38 (56,7%), сахарным диабетом 2 типа (СД2) — 29 (43,3%), мужчин — 39 (58,2%), женщин — 28 (41,8%), возраст —  $45,1 \pm 10,2$  года, ИМТ —  $33,8 \pm 4,9$  кг/м<sup>2</sup>. Доза УДХК —  $9,4 \pm 2,0$  мг/кг/сут., длительность приёма —  $59,7 \pm 77,6$  недель. Определялись печеночные тесты, фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18) ("TPS ELISA", Biotech, Швеция), ТНФ-α ("Human TNFα Platinum ELISA", eBioscience, Австрия), ИЛ-6 («Ин-терлейкин-6-ИФА-Бест», Вектор-Бест, Россия), инсулин ("Insulin TEST System", Monobind Inc., США), рассчитывался НОМА-IR.

**Результаты.** На фоне УДХК снижались маркеры печеночно-клеточного апоптоза и некроза: ФЦК-18 — с  $238,1 \pm 93,7$  до  $170,7 \pm 79,2$  Ед/л ( $p < 0,05$ ), АЛТ — с  $61,3 \pm 19,0$  до  $38,9 \pm 19,1$  Ед/л ( $p < 0,05$ ), ЩФ — с  $251,5 \pm 21,1$  до  $162,4 \pm 15,4$  Ед/л. Снижались уровни глюкозы с  $5,9 \pm 1,3$  до  $5,5 \pm 0,7$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), инсулина — с  $21,9 \pm 18,2$  до  $13,7 \pm 9,7$  МкЕд/л, НОМА-IR — с  $5,8 \pm 2,2$  до  $3,1 \pm 0,8$  ( $p < 0,05$ ), холестерина — с  $6,2 \pm 0,9$  до  $5,3 \pm 0,3$  ммоль/л, ЛПНП — с  $3,9 \pm 0,9$  до  $3,2 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), провоспалительных цитокинов: ТНФ-α с  $6,3 \pm 1,5$  до  $5,4 \pm 2,1$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), ИЛ-6 — с  $7,1 \pm 3,4$  до  $4,1 \pm 3,2$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** УДХК оказывала плейотропные эффекты у пациентов НАСГ с нарушенным гликемическим контролем, уменьшая апоптоз, некроз, воспаление и улучшая инсулиночувствительность и липидный гомеостаз.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, урсодезоксихолевая кислота, гипергликемия, апоптоз, инсулинорезистентность, провоспалительные цитокины

## Summary

**The goal** was to determine the effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with impaired glycemic control.

**Materials and methods.** 67 patients NASH were examined: prediabetes — 38 (56.7%), type 2 diabetes mellitus — 29 (43.3%), men — 39 (58.2%), women — 28 (41.8%), age —  $45.1 \pm 10.2$  years. The UDCA dose was  $9.4 \pm 2.0$  mg / kg / day during 59.7  $\pm$  77.6 weeks. Fragments of cytokeratin-18 (FCK-18) (TPS ELISA, Biotech, Sweden), TNF- $\alpha$  (Human TNF $\alpha$  Platinum ELISA, eBioscience, Austria), IL-6 ("Interleukin-6-IFA-Best", Vector-Best, Russia), insulin ("Insulin TEST System", Monobind Inc., USA), HOMA-IR were determined.

**Results.** There was a decrease in the levels of FCK-18 — from  $238.1 \pm 93.7$  to  $170.7 \pm 79.2$  U / l ( $p < 0.05$ ), ALT —  $61.3 \pm 19.0$  to  $38.9 \pm 19.1$  U / l ( $p < 0.05$ ), glucose  $5.9 \pm 1.3$  to  $5.5 \pm 0.7$  mmol / l ( $p < 0.05$ ), insulin  $21.9 \pm 18.2$  to  $13.7 \pm 9.7$  MkU / l, HOMA-IR —  $5.8 \pm 2.2$  to  $3.1 \pm 0.8$  ( $p < 0.05$ ), cholesterol —  $6.2 \pm 0.9$  to  $5.3 \pm 0.3$  mmol / l, LDL —  $3.9 \pm 0.9$  to  $3.2 \pm 0.6$  mmol / l ( $p < 0.05$ ), TNF- $\alpha$   $6.3 \pm 1.5$  to  $5.4 \pm 2.1$  pg / ml ( $p < 0.05$ ), IL-6 —  $7.1 \pm 3.4$  to  $4, 1 \pm 3.2$  pg / ml ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** UDCA had pleiotropic effects in NASH with impaired glycemic control, reducing cellular apoptosis, necrosis, inflammation, improving insulin sensitivity and lipid homeostasis.

**Keywords:** non-alcoholic steatohepatitis, ursodeoxycholic acid, hyperglycemia, apoptosis, insulin resistance, pro-inflammatory cytokines

## Введение

Одним из механизмов в сложном патогенезе неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) является нарушение метаболизма желчных кислот. Получены многочисленные данные о частом увеличении показателей внутрипеченочного холестаза при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и роли желчных кислот (ЖК) в развитии гепатоцитарного некроза, воспаления, фиброза и инсулинорезистентности [1–4]. Экспериментальные и клинические исследования доказали, что ЖК не только участвуют в гепатобилиарной секреции различных метаболитов, в гидролизе и абсорбции жиров и жирорастворимых витаминов, но они являются лигандами ядерных рецепторов, которые регулируют метаболизм липидов, глюкозы, энергетический гомеостаз – процессы, важные в контексте метаболического синдрома [4, 5, 6]. В связи с этим актуальной проблемой является применение агонистов ЖК рецепторов для лечения НАСГ, ассоциированного с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. Хорошо известны полезные свойства урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), которая давно используется в лечении различных форм хронических заболеваний печени. Большинство авторов отмечают положительную

динамику функциональных печеночных тестов, маркеров цитолиза и холестаза, показателей липидного обмена у пациентов НАСГ и метаболическим синдромом, получавших УДХК [7–10]. В то же время результаты рандомизированных исследований оказались неутешительными, так как они не выявили улучшения гистологических показателей у пациентов НАСГ при лечении данным лекарственным средством, поэтому УДХК не вошла в рекомендации различных гастроэнтерологических и гепатологических сообществ по изучению и лечению НАЖБП [11, 12]. Несмотря на это, в клинической практике продолжает использоваться УДХК при НАСГ, и в литературе до настоящего времени появляются работы с противоречивыми данными об эффективности УДХК при НАЖБП, а также продолжают экспериментальные исследования на животных по оценке влияния желчных кислот на многообразные метаболические процессы [13].

Целью исследования явилось определение влияния урсодезоксихолевой кислоты на показатели апоптоза, некроза гепатоцитов, углеводного, липидного обмена и системного воспаления у пациентов неалкогольным стеатогепатитом с нарушенным гликемическим контролем.

## Материалы и методы

Обследовано 67 пациентов НАСГ: с предиабетом – 38 (56,7%) человек, сахарным диабетом 2 типа (СД2) – 29 (43,3%), мужчин – 39 (58,2%), женщин – 28 (41,8%), в возрасте  $45,1 \pm 10,2$  года. ИМТ составил  $33,8 \pm 4,9$  кг/м<sup>2</sup>. Пациенты не принимали инсулиносенситайзеров, статинов, соблюдали диету и получали препараты УДХК. Средняя доза УДХК составила  $9,4 \pm 2,0$  мг/кг/сут ( $6,8–14,5$  мг/кг/сут) ( $500–1500$  мг/сут), длительность приёма –  $59,7 \pm 77,6$  (12–96 недель). Диагноз НАСГ устанавливался на основании

традиционных клинко-лабораторных и сонографических данных, части пациентам диагноз подтвержден при гистологическом исследовании биоптатов печени. Наряду с традиционными функциональными печеночными тестами методом иммуноферментного анализа определялись следующие показатели: фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18) («TPS ELISA», Biotech, Швеция), TNF- $\alpha$  («Human TNF $\alpha$  Platinum ELISA», eBioscience, Австрия), ИЛ-6 («Интерлейкин-6-ИФА-Бест», Вектор-Бест, Россия),

инсулин («Insulin TEST System», Monobind Inc., США) (анализатор «Sunrise» («Tecan», Швейцария)). Рассчитывался НОМА-IR по формуле инсулин х натощаковая глюкоза/22,5. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью

пакета прикладных программ Microsoft Office Excel и StatGraphics 2.1 для Windows OS с использованием критерия U Вилкоксона – Манна – Уитни. Различия между изучаемыми группами считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Отмечалась позитивная динамика со стороны большинства лабораторных показателей у пациентов НАСГ на фоне лечения УДХК (табл. 1). Достоверно снижались маркеры печеночно-клеточного повреждения – уровень ФЦК-18 и аминотрансфераз. Уменьшались показатели внутрипеченочного холестаза – ГГТП и ЩФ. Проявлялись метаболические

эффекты УДХК: снижалась концентрация глюкозы, уровень инсулина и НОМА-IR. Претерпевали позитивную динамику маркеры липидного гомеостаза: снижался уровень холестерина, ЛПНП и ТГ. Уменьшалась интенсивность иммуновоспалительного процесса в печени: снижалась СОЭ и концентрации провоспалительных цитокинов – ТНФ- $\alpha$  и ИЛ-6.

## Обсуждение полученных данных

Цитопротекторное действие УДХК подтверждено многими исследователями [8, 9, 10]. Данный позитивный эффект связан с гидрофильными свойствами УДХК и способностью ее вытеснять пул токсичных гидрофобных ЖК, которые в силу своих детергентных качеств повреждают фосфолипидный слой мембран клеток и внутриклеточных оргanelл. Кроме того подтверждено антиоксидантное влияние УДХК [7], хотя имеются и противоположные данные об отсутствии динамики показателей окислительного стресса и даже усилении его у больных НАЖБП, получавших большую дозу УДХК – 20 мг/кг/сут в течение 3 недель [14]. Антиапоптотический эффект УДХК подробно изучался в эксперименте на животных и при холестатических заболеваниях печени [15]. При этом доказано, что УДХК не только опосредованно через снижение концентрации гидрофобных желчных кислот, уменьшение повреждения митохондрий и подавление эндоплазматического стресса уменьшает апоптоз, но она способна проникать в ядро гепатоцитов и регулировать экспрессию 96 генов, участвующих в реализации апоптоза [16]. Менее изучен механизм антиапоптотического действия УДХК при НАСГ [17]. Ранее мы выявили

зависимость эффективности короткого курса лечения НАСГ препаратами УДХК в дозе 10–15 мг/кг в течение 4–6 недель от генотипа по маркеру –308G>A гена *TNF* (rs1800629) [18]. У пациентов, носителей аллеля А, наблюдалось значительное снижение концентрации ФЦК-18 в крови (медиана снижения уровня ФЦК-18 составляла 31,62%), в то время как у носителей GG генотипа уровень ФЦК-18 снижается незначительно (медиана снижения – 6,51% ( $p=0,02$ )). Другие авторы обнаруживали уменьшение уровня других маркеров апоптоза – miR-34a и p53 – у больных НАЖБП, получавших УДХК [19]. В то же время имеются и противоположные данные об индукции под влиянием 3-недельного лечения большими дозами УДХК маркеров эндоплазматического стресса, которые играют важную роль в индукции апоптоза [14]. В настоящем исследовании пациенты принимали значительно меньшую дозу УДХК, но более длительно – от 4 месяцев до 2 лет, и это сопровождалось снижением концентрации ФЦК-18. Противоречивые литературные данные свидетельствуют о том, что необходимы дальнейшие долгосрочные исследования с использованием различных маркеров апоптоза для активизации антиапоптотической эффективности

Таблица № 1

Динамика лабораторных показателей у больных неалкогольным стеатогепатитом с нарушенным гликемическим контролем на фоне лечения урсодезоксихолевой кислотой ( $M \pm m$ )

Table № 1

Dynamics of laboratory parameters in patients with non-alcoholic steatohepatitis with impaired glycemic control during treatment with ursodeoxycholic acid ( $M \pm m$ )

Показатели	Исходные показатели	Через 59,7 $\pm$ 77,6 недели приема УДХК	P
АЛТ, Ед/л	61,3 $\pm$ 19,0	38,9 $\pm$ 19,1	0,01
АСТ, Ед/л	42,6 $\pm$ 18,8	35,2 $\pm$ 24,9	0,02
ФЦК-18, Ед/л	238,1 $\pm$ 93,7	170,7 $\pm$ 79,2	0,02
ЩФ, Ед/л	251,5 $\pm$ 21,1	162,4 $\pm$ 15,4	0,01
ГГТП, Ед/л	76,9 $\pm$ 25,4	40,9 $\pm$ 10,3	0,04
Глюкоза, ммоль/л	5,9 $\pm$ 1,3	5,5 $\pm$ 0,7	0,03
Инсулин, МкЕд/л	21,9 $\pm$ 18,2	13,7 $\pm$ 9,7	0,01
НОМА-IR	5,8 $\pm$ 2,2	3,1 $\pm$ 0,8	0,01
Холестерин, ммоль/л	6,2 $\pm$ 0,9	5,3 $\pm$ 0,3	0,04
ЛПВП, ммоль/л	1,2 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,4	0,06
ЛПНП, ммоль/л	3,9 $\pm$ 0,9	3,2 $\pm$ 0,6	0,04
ТГ, ммоль/л	2,3 $\pm$ 0,5	1,9 $\pm$ 0,6	0,03
СОЭ, мм/час	17,1 $\pm$ 7,8	10,4 $\pm$ 7,7	0,04
ТНФ- $\alpha$ , пг/мл	6,3 $\pm$ 1,5	5,4 $\pm$ 2,1	0,04
ИЛ-6, пг/мл	7,1 $\pm$ 3,4	4,1 $\pm$ 3,2	0,03

УДХК при НАСГ, выработки оптимальной дозы и сроков ее приема.

У обследованных пациентов НАСГ с нарушенным гликемическим контролем под влиянием УДХК происходило улучшение показателей глюкозного метаболизма, восстановление инсулиночувствительности, а также происходило снижение уровня атерогенных липидов. Известно, что лиганды ЖК, к которым относится УДХК, взаимодействуют с FXR и TGR5 рецепторами эндокринных клеток кишечника, синтезирующих глюкагонподобный пептид-1 – ключевой гормон, повышающий инсулиночувствительность, а также взаимодействует с TGR-5 на бета-клетках поджелудочной железы, синтезирующих инсулин, в результате происходит восстановление толерантности к глюкозе [20, 21].

FXR участвуют в регуляции липидного обмена посредством нескольких механизмов: 1 – через стимуляцию малого гетеродимерного партнера, который подавляет активность SREBP-1 (стеролрегуляторного элементсвязывающего протеина-1), в результате снижается экспрессия липогенных генов и уменьшается липогенез, 2 – облегчается клиренс

ЛПОНП из гепатоцитов, 3 – стимулируются альфа-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом, ответственные за бета-окисление жирных кислот [22]. Данные механизмы обеспечивали восстановление нормального метаболизма липидов у обследованных пациентов под влиянием УДХК.

УДХК оказывала у наблюдаемых пациентов противовоспалительное действие: снижались уровни СОЭ, TNF-α и ИЛ-6. Данный эффект объясняется несколькими механизмами: уменьшением числа DAMP-структур, образующихся во время некроза и апоптоза печеночных клеток, уменьшением РAMP-структур грамотрицательных бактерий, поступающих в печень с кровотоком по воротной вене из кишечника, из-за пребиотического влияния УДХК на кишечную микробиоту [22, 23]. В результате ослабляется активация Toll-рецепторов купферовских клеток и других иммунных клеток печени. Кроме того обнаружено, что ЖК, активируя TGR5 рецепторы, экспрессирующиеся на макрофагах, регулируют их функциональную активность, подавляя синтез провоспалительных цитокинов [24].

## Заключение

Нами впервые выявлено снижение содержания фрагментов цитокератина-18 – маркера гепатоцитарного апоптоза – в крови пациентов неалкогольным стеатогепатитом с нарушенным гликемическим статусом под влиянием длительного в течение 59,7 ± 77,6 недель приема УДХК в дозе 9,4 ± 2,0 мг/кг/сут. Обнаружена позитивная динамика показателей

глюкозного и липидного метаболизма в виде уменьшения уровня гликемии, НОМА-индекса и содержания атерогенных липидов. Выявлена нормализация маркеров печеночно-клеточного воспаления. Результаты исследования подтвердили плейотропные эффекты УДХК у пациентов НАСГ с нарушенным гликемическим контролем.

Работа выполнена при финансовой поддержке «Программы развития опорного университета ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» на период 2017–2021 годов – проект «Высокие биомедицинские технологии здоровьесбережения населения в арктической и субарктической зонах», в ходе работы по проекту «Разработка технологии скрининговой диагностики неалкогольной жировой болезни печени у лиц с избыточным весом и метаболическим синдромом» № 9173ГУ/2015 от 15.12.2015 г. в рамках программы «У.М.Н.И.К.», ПетрГУ. Исследование также выполнено в рамках государственного задания (тема № 0218–2019–0077) на научном оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук».

## Литература | References

1. Шиповская А.А., Дуданова О.П. Внутрпеченочный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени // Тер. Архив – 2018. – 90 (2). – С. 69–74.  
*Shipovskaya A. A., O. P. Dudanova. Intrahepatic cholestasis in nonalcoholic fatty liver disease. Ter Arkh. 2018;90(2):69–74. doi: 10.26442/terarkh201890269–74. (In Russ.)*
2. Puri P., Daita K., Joyce A., Mirshahi F., Santhekadur P. K., S. Cazanave et al. The Presence and Severity of Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated With Specific Changes in Circulating Bile Acids. *Hepatology*. 2018;67 (2): 534–548. doi: 10.1002/hep.29359.
3. Jungst C., Berg T., Cheng J., Green R. M., Jia J., Mason A. L. and Lammert F. Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases. *Eur J Clin Invest*. 2013;43 (10):1069–1083.
4. Gottlieb A. and Canbay A. Why Bile Acids Are So Important in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Progression. *Cells*. 2019;8 (11):1358. Doi: 10.3390 / cell8111358.
5. Zhu Y., Liu H., Zhang M., Guo G. L. Fatty Liver Diseases, Bile Acids, and FXR. *Acta Pharm Sin B*. 2016; 6 (5):409–412. doi: 10.1016/j.apsb.2016.07.008
6. Flynn Ch. R., Albaugh V. L., Abumrad N. N. Metabolic Effects of Bile Acids: Potential Role in Bariatric Surgery. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2019; 8 (2):235–246.
7. Trauner M, Graziadei IW. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999. Vol.13, pp. 979–996.
8. Xiang Z., Chen Y., Ma K., Ye Y., Zheng L., Yang Y. et al. The role of Ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterology*. 2013. Vol. 13, pp. 140. Doi: 10.1186 / 1471–230X-13–140.

9. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C. *et al.* A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepato*. 2011;54 (5):1011–9. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.030.
10. Гаврилова Н.П., Селивёрстов П.В., Айрапетян М.С., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Урсодезоксихолевая кислота в комбинации с менопаузальной гормональной терапией корригирует метаболические нарушения у женщин в менопаузе с неалкогольной жировой болезнью печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* – 2019. – № 8. – С. 77–81. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-168-8-77-81>.  
Gavrilova N. P., Seliverstov P. V., Ayrapetyan M. S., Sitkin S. I., Radchenko V. G. Ursodeoxycholic acid in combination with menopausal hormone therapy corrects metabolic abnormalities in postmenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(8):77–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-168-8-77-81>
11. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P. *et al.* Ursodeoxycholic Acid for Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis: Results of a Randomized Trial. *Hepatology*. 2004;39 (3):770–8. DOI: 10.1002/hep.20092
12. Dufour J-F., Oneta C. M., Gonvers J.-J., Bihl F., Cerny A., Cereda J-M. *et al.* Randomized Placebo-Controlled Trial of Ursodeoxycholic Acid With Vitamin E in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2006;4 (12):1537–43. doi: 10.1016/j.cgh.2006.09.025.
13. Li J., Dawson P. A. Animal Models to Study Bile Acid Metabolism, *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865 (5):895–911 doi: 10.1016/j.bbdis.2018.05.011
14. Mueller M., Castro R. E., Thorell A., Marschall H-U., Auer N., Herac M. *et al.* Ursodeoxycholic Acid: Effects on Hepatic Unfolded Protein Response, Apoptosis and Oxidative Stress in Morbidly Obese Patients. *Liver Int*. 2018;38 (3):523–531. doi: 10.1111/liv.13562.
15. Amaral JD, Castro RE, Sola S, Steer CJ, Rodrigues CM. p53 is a key molecular target of ursodeoxycholic acid in regulating apoptosis. *J Biol Chem*. 2007. Vol. 282, pp. 34250–34259.
16. Amaral JD, Viana RJ, Ramalho RM, Steer CJ, Rodrigues CM. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res*. 2009. Vol. 50, pp. 1721–1734. DOI: 10.1194/jlr.R900011-JLR200
17. Kusaczuk M. Tauroursodeoxycholate – Bile Acid with Chaperoning Activity: Molecular and Cellular Effects and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2019;8 (12):1471. doi: 10.3390/cells8121471.
18. Курбатова И.В., Топчиева Л.В., Дуданова О.П. Полиморфизм –308G>A гена TNF (rs1800629) и его влияние на эффективность терапии урсодезоксихолевой кислотой у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2017. – Том 164 (№ 8). – С. 209–214.  
Kurbatova I. V., Topchieva L. V., Dudanova O. P. Polymorphism –308G>A of TNF gene (rs1800629) and its influence on the effectiveness of ursodeoxycholic acid therapy in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;165 (1):64–68. DOI 10.1007/s10517-018-4100-3. (In Russ.)
19. Castro R. E., Ferreira D. M. S., Afonso M. B., Borralho P. M., Machado M. V., Cortez-Pinto H., Rodrigues C. M. P. 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. Vol. 58 (1), pp. 119–25. doi: 10.1016/j.jhep.2012.08.008.
20. Thomas Ch., Gioiello A., Noriega L., Strehle A., Oury J., Rizzo G. *et al.* TGR5-mediated Bile Acid Sensing Controls Glucose Homeostasis. *Cell Metab*. 2009. Vol. 10 (3), pp. 167–77. doi: 10.1016/j.cmet.2009.08.001.
21. Kumar D. P., Asgharpour A., Mirshahi F., Park S. H., Liu S., Imai Y. *et al.* Activation of Transmembrane Bile Acid Receptor TGR5 Modulates Pancreatic Islet  $\alpha$  Cells to Promote Glucose Homeostasis. *J Biol Chem*. 2016; 291 (13):6626–40. doi: 10.1074/jbc.M115.699504.
22. Ding L., Yang L., Wang Zh., Huang W. Bile Acid Nuclear Receptor FXR and Digestive System Diseases. *Acta Pharm Sin B*. 2015;5 (2):135–44 doi: 10.1016/j.apsb.2015.01.004.
23. Радченко В. Г., Селиверстов П. В., Ситкин С. И. Новые аспекты фармакологического действия урсодезоксихолевой кислоты // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2014. – № 8 (108). – С. 4–10.  
Radchenko V. G., Seliverstov P. V., Sitkin S. I. New aspects of pharmacological effects of ursodeoxycholic acid. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2014; 108 (8): 4–10. (In Russ)
24. Stepanov V., Stankov K., Mikov M. The bile acid membrane receptor TGR5: a novel pharmacological target in metabolic, inflammatory and neoplastic disorders. *Journal of Receptors and Signal Transduction*. 2013;33 (4): 213–223.