



Гепатотропные и метаболические свойства урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени

Дуданова О. П.¹, Шиповская А. А.¹, Ларина Н. А.², Курбатова И. В.², Радченко В. Г.³, Селиверстов П. В.³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и образования Российской Федерации, (пр. Ленина 33, г. Петрозаводск, 185910, Россия)

² Институт биологии — обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», (Пушкинская ул., 11, г. Петрозаводск, 185910, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, (ул. Лебедева, 6, г. Санкт-Петербург, 194044, Россия)

Для цитирования: Дуданова О. П., Шиповская А. А., Ларина Н. А., Курбатова И. В., Радченко В. Г., Селиверстов П. В. Гепатотропные и метаболические свойства урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(4): 4–9. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-224-4-4-9

✉ Для переписки:
Дуданова
Ольга Петровна
odudanova@gmail.com

Дуданова Ольга Петровна, профессор, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены
Шиповская Анастасия Андреевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены
Ларина Надежда Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены
Курбатова Ирина Валерьевна, к.б.н., ст.н.с. лаборатории генетики
Радченко Валерий Григорьевич, д.м.н., профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)
Селиверстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Резюме

Целью исследования явилась оценка гепатотропных и метаболических свойств урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Материалы и методы. Препараты УДХК в средней дозе $12,5 \pm 1,6$ мг/кг/сут в течение $56,7 \pm 65,4$ недель (12–240 недели) получали 136 пациентов НАЖБП: мужчин — 75 (55,1%), женщин — 61 (44,9%), средний возраст обследованных составил $49,6 \pm 11,2$ года, ИМТ — $31,5 \pm 2,7$ кг/м², окружность талии — $104,5 \pm 6,3$ см. Определяли печеночные тесты, фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18) (тест-система «TPS ELISA», «Biotech», Швеция), цитокины ТНФ-α (тест-система «Human TNFα Platinum ELISA», «eBioscience», Австрия), ИЛ-6 (тест-система «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», Вектор-Бест, г. Новосибирск), рассчитывали индекс жировой дистрофии печени — FLI (fatty liver index), индексы фиброза — NAFLD FS и FIB-4. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы StatGraphics Plus (Statgraphics Technologies, Inc., США) с использованием U теста Вилкоксона-Манна-Уитни.

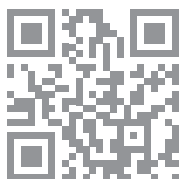
Результаты. Выявили снижение уровня аланинаминотрансферазы с $59,4 \pm 10,3$ до $34,7 \pm 6,1$ Ед/л, щелочной фосфатазы — с $229,4 \pm 23,7$ до $173,9 \pm 18,6$ Ед/л, гамма-глутамилтранспептидазы — с $69,3 \pm 16,8$ до $47,3 \pm 8,2$ Ед/л, ФЦК-18 — с $203,5 \pm 78,7$ до $134,7 \pm 61,3$ Ед/л, холестерина — с $6,1 \pm 0,7$ до $5,6 \pm 0,5$ ммоль/л, гликемии — с $6,1 \pm 0,7$ до $5,6 \pm 0,5$ ммоль/л, HOMA-IR — с $4,6 \pm 1,9$ до $2,8 \pm 0,9$, FLI — с $86,2 \pm 10,9$ до $78,7 \pm 12,1$, NFS — с $(-1,23 \pm 0,5)$ до $(-1,61 \pm 0,4)$, FIB-4 — с $1,49 \pm 0,21$ до $1,14 \pm 0,32$ (везде $p < 0,05$).

Выводы. Применение УДХК при НАЖБП оказывала позитивное гепатотропное и метаболическое действие, проявляющееся в нормализации печеночных тестов, уменьшении апоптоза гепатоцитов, снижении шкал стеатоза, фиброза печени, улучшении гликемического и липидемического профиля.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, неалкогольная жировая болезнь печени, фрагменты цитокератина-18, HOMA-IR, FLI, NAFLD FS, FIB-4

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: NYFSXE





Hepatotropic and metabolic properties of ursodeoxycholic acid for nonalcoholic liver disease

O. P. Dudanova¹, A. A. Shipovskaya¹, N. A. Larina¹, I. V. Kurbatova², V. G. Radchenko³, P. V. Seliverstov³

¹ Petrozavodsk State University, (33, Lenina St., Petrozavodsk, 185910, Russia)

² Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, (11, Pushkinskaja St., Petrozavodsk, 185910, Russia)

³ Federal State Budgetary Military Educational Institution "Military Medical Academy named after. CM. Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, (6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg, 194175, Russia)

For citation: Dudanova O. P., Shipovskaya A. A., Larina N. A., Kurbatova I. V., Radchenko V. G., Seliverstov P. V. Hepatotropic and metabolic properties of ursodeoxycholic acid for nonalcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(4): 4–9. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-224-4-4-9

✉ **Corresponding author:**

Olga P. Dudanova
odudanova@gmail.com

Olga P. Dudanova, MD, PhD, Head Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene; *Scopus Author ID: 6603343207*, *ORCID: 0000-0003-2613-5694*

Anastasiya A. Shipovskaya, PhD, docent of the department of propaedeutics of internal diseases and hygiene; *ORCID: 0000-0003-3830-6446*

Nadezhda A. Larina, PhD, docent of the department of propaedeutics of internal diseases and hygiene; *ORCID: 0000-0002-0255-4054*

Irina V. Kurbatova, PhD, Senior Research Associate in the Laboratory for Genetics; *ORCID: 0000-0001-7620-7065*, *Scopus Author ID: 6603406315*

Valeriy G. Radchenko, professor of department 2nd (Department of Therapy for Advanced Training); *ORCID: 0000-0002-2964-9167*
Pavel V. Seliverstov, Physicians; candidate of Medical Sciences, Associate Professor 2nd (Department of Therapy for Advanced Training) of Physicians; *ORCID: 0000-0001-5623-4226*

Summary

The aim of the study was to evaluate the hepatotropic and metabolic properties of ursodeoxycholic acid (UDCA) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Materials and methods. UDCA was administered at an average dose of 12.5 ± 1.6 mg/kg/day for 56.7 ± 65.4 weeks (12–240 weeks) to 136 NAFLD patients: 75 men (55.1%) and 61 women (44.9%), with an average age of 49.6 ± 11.2 years, BMI of 31.5 ± 2.7 kg/m², and waist circumference of 104.5 ± 6.3 cm. Liver tests, cytokeratin-18 fragments (FCK-18) were determined (TPS ELISA test system, "Biotech", Sweden), TNF- α cytokines (Human TNF α Platinum ELISA test system, eBioscience, Austria), IL-6 (Interleukin-6-ELISA-BEST test system, Vector-Best, Novosibirsk), the fatty liver index (FLI) and fibrosis indices (NAFLD FS and FIB-4) were determined. Statistical analysis was performed using StatGraphics Plus software (Statgraphics Technologies, Inc., USA) with the Wilcoxon-Mann-Whitney U test.

Results. A reduction in alanine aminotransferase level from 59.4 ± 10.3 to 34.7 ± 6.1 U/l, alkaline phosphatase — from 229.4 ± 23.7 to 173.9 ± 18.6 U/l, gamma-glutamyl transpeptidase — from 69.3 ± 16.8 to 47.3 ± 8.2 U/l, FCK-18 — from 203.5 ± 78.7 to 134.7 ± 61.3 U/l, cholesterol — from 6.1 ± 0.7 to 5.6 ± 0.5 mmol/l, glycemia — from 6.1 ± 0.7 to 5.6 ± 0.5 mmol/l, HOMA-IR — from 4.6 ± 1.9 to 2.8 ± 0.9 , FLI — from 86.2 ± 10.9 to 78.7 ± 12.1 , NAFLD FS — from (-1.23 ± 0.5) to (-1.61 ± 0.4) , FIB-4 — from 1.49 ± 0.21 to 1.14 ± 0.32 (all $p < 0.05$) have been identified.

Conclusions. The use of UDCA in NAFLD had a positive hepatotropic and metabolic effect, manifested in the normalization of liver tests, a reduction in hepatocyte apoptosis, a decrease in steatosis score, liver fibrosis scores, and an improvement in glycemic and lipidemic profile.

Keywords: ursodeoxycholic acid, non-alcoholic fatty liver disease, cytokeratin-18 fragments, HOMA-IR, FLI, NAFLD FS, FIB-4

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

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) приобрела эпидемические масштабы, поражая 30% мирового населения, что связано с ростом ожирения и сахарного диабета среди взрослого и детского населения большинства стран мира, включая Россию [1]. Терапевтические стратегии существенно отстают

от роста заболеваемости данной патологией, что создает реальную клиническую потребность в разработке новых препаратов, многие из которых проходят 3 фазы клинических исследований, но пока не доступны для применения в реальной практике. Существенно расширился арсенал препаратов для лечения СД 2 типа, но многие из них малодоступны,

вызывают побочные эффекты или обладают низкой гепатотропной активностью. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) давно зарекомендовала себя как эффективное средство лечения хронических заболеваний печени, в том числе и НАЖБП. Позитивные эффекты УДХК связаны с ее многогранным влиянием на различные патогенетические механизмы и метаболические пути, задействованные в развитии НАЖБП. Желчные кислоты (ЖК) являются лигандами ядерных FXR-рецепторов и мембранных TGR-5 рецепторов, влияющих на желчнокислотный, углеводный, липидный, энергетический обмен, воспаление и фиброгенез, состояние кишечного барьера и состав микробиоты [2, 3, 4]. За последние несколько десятилетий было проведено множество экспериментальных и клинических исследований по оценке эффективности УДХК при НАЖБП, но результаты их неоднозначны и нередко противоречивы. Что касается печеночных ферментов, то большинство авторов сообщают о позитивном эффекте УДХК, проявляющемся в достоверном снижении уровня аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП)

[5–9], хотя есть информация об увеличении ЩФ при использовании агонистов FXR [10]. В отношении динамики липидного спектра появились данные об увеличении диспротеинемии и увеличении степени стеатоза гепатоцитов при гистологическом исследовании печени при НАЖБП [11]. Разнятся мнения авторов о результатах гликемического контроля под действием УДХК: одни находят увеличение инсулиночувствительности [12], другие отрицают стимулирующее действие УДХК на секрецию ГПП-1 эндокринными клетками кишечника [13].

Противоречивые данные авторов, с одной стороны, могут быть связаны с неоднородностью изучаемых групп пациентов, разных доз и сроков лечения УДХК, но, с другой стороны, они свидетельствуют о необходимости разностороннего и глубокого изучения механизмов действия УДХК и накопления клинических данных для объективной оценки фармакологического потенциала данного лекарственного средства при НАЖБП.

Целью исследования явилась оценка влияния УДХК на показатели печеночной функции и метаболического статуса при НАЖБП.

Материалы и методы

Препараты УДХК в средней дозе $12,5 \pm 1,6$ мг/кг/сут в течение $56,7 \pm 65,4$ недель (12–240 недели) получали 136 пациентов: мужчин – 75 (55,1%), женщин – 61 (44,9%), средний возраст обследованных составил $49,6 \pm 1,2$ года, ИМТ – $31,5 \pm 2,7$ кг/м², окружность талии – $104,5 \pm 6,3$ см. Наряду с приемом УДХК пациентам были даны рекомендации по диете и физической активности. Сахарным диабетом 2 типа страдали 65 (47,8%) пациентов, гипертонической болезнью – 121 (89,0%), дислипидемия выявлялась у 119 (87,5%) пациентов.

Диагноз неалкогольного стеатогепатита верифицировался на основании традиционных клинико-лабораторных данных и результатов сонографии, которая выявляла диффузное усиление эхогенности печени. Части пациентам выполнена слепая чрескожная биопсия и гистологическое исследование, выявившее жировую, балонную дистрофию печеночных клеток, воспалительную внутридольковую и портальную лимфоцитарную инфильтрацию. Определялись функциональные печеночные тесты, выраженность некроза гепатоцитов оценивалась по уровню аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), степень апоптоза гепатоцитов – по уровню фрагментированного цитокератина-18 (ФЦК-18) (тест-система «TPS ELISA», «Biotech», Швеция), воспаление – по уровню СРП и цитокинов – TNF-α (тест-система «Human TNFα Platinum ELISA», «eBioscience», Австрия), ИЛ-6 (тест-система «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», Вектор-Бест, г. Новосибирск). Рассчитывался

индекс жировой дистрофии печени – FLI (fatty liver index) – с учетом ИМТ, триглицеридов, окружности талии, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) по формуле $= \exp(fli)/1 + [\exp(fli)] \times 100$, где $fli = 0,953 \times \log_e(TG \times 88,5) + (0,139 \times ИМТ) + [0,718 \times \log_e(GGT)] + (0,053 \times WC) - 15,745$, или с помощью калькулятора на сайте <https://www.mdapp.co/fatty-liver-index-fli-calculator-356/>. У всех пациентов FLI превышал значение 60, что подтверждало наличие стеатоза печени. Степень фиброза печени определялась по уровню NAFLD FS, который рассчитывался по формуле $(-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times ИМТ (кг/м^2) + 1,13 \times \text{натошаксовая гипергликемия/диабет (да = 1, нет = 0)} + 0,99 \times АСАТ/АЛАТ - 0,013 \times \text{тромбоциты} (\times 10^9/л) - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)})$. Индекс NAFLD FS ниже –1,455 свидетельствовал об отсутствии значительного фиброза, выше 0,676 – о наличии значительного фиброза (F3–F4). Дополнительно фиброза определялся по уровню FIB-4 – по формуле $-(\text{возраст} \times АСТ) / (\text{тромбоциты} \times \sqrt{АЛТ})$ или с помощью калькулятора на сайте <https://www.mdcalc.com/calc/2200/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>. Значение <1,45 исключал прогрессирующий фиброз, значение >2,67 подтверждал таковой.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы StatGraphics Plus (Statgraphics Technologies, Inc., США) для Windows OS. Сравнение результатов в группах пациентов до и после лечения оценивались с помощью U теста Вилкоксона-Манна-Уитни. Значения $p < 0,05$ принимались за статистически значимые.

Результаты

Нами отмечались множественные положительные гепатотропные и метаболические влияния УДХК. В первую очередь выявлялась

нормализация уровня аминотрансфераз, ЩФ и ГГТП что свидетельствовало о восстановлении целостности мембран гепатоцитов, уменьшении

гепатоцитарного повреждения и купирования микрохолестаза, характерного для НАЖБП (табл. 1). Противоапоптотический эффект УДХК подтверждался снижением концентрации в крови фрагментированного цитокератина-18. Уменьшались уровни провоспалительных цитокинов – ТНФ-а, ИЛ-6 и СРП. Улучшались

неинвазивные показатели стеатоза и фиброза печени – шкалы FLI, NAFLD FS и FIB-4. Улучшалась инсулиночувствительность, что проявлялось в снижении уровней инсулина, HOMA-IR, гликемии. Отмечалась позитивная динамика со стороны липидного статуса: снижалась концентрация ЛПНП, триглицеридов и холестерина (табл. 1).

Таблица 1
Показатели печеночно-клеточного воспаления, стеатоза, фиброза печени, углеводного и липидного метаболизма при НАЖБП на фоне лечения рсодезоксихолевой кислотой (M±m)

Примечание:
*p<0,05
Table 1.
Indicators of hepatic cell inflammation, steatosis, liver fibrosis, carbohydrate and lipid metabolism in NAFLD against the background of treatment with ursodeoxycholic acid (M±m)

Показатель	Исходный уровень до лечения	Через 56,7±65,4 недели лечения УДХК	
АЛАТ, Ед/л	59,4±10,3	34,7±6,1*	ALT, U/L
АСАТ, Ед/л	41,5±8,5	31,2±5,7*	AST, U/L
Щелочная фосфатаза, Ед/л	229,4±23,7	173,9±18,6*	Alkaline phosphatase, U/L
Гамма-глутамилтрансептидаза, Ед/л	69,3±16,8	47,3±8,2*	Gamma-glutamyl transpeptidase, U/L
Фрагменты цитокератина-18, Ед/л	203,5±78,7	134,7±61,3*	Cytokeratin-18 fragments, U/L
Холестерин, ммоль/л	6,1±0,4	5,5±0,5*	Cholesterol, mmol/L
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,2	1,3±0,2	HDL, mmol/L
ЛПНП, ммоль/л	3,6±0,5	3,2±0,4*	LDL, mmol/L
Триглицериды, ммоль/л	2,7±0,4	2,1±0,5*	Triglycerides, mmol/L
Глюкоза, ммоль/л	6,1±0,7	5,6±0,5*	Glucose, mmol/L
Инсулин, МкЕд/л	16,8±8,3	11,4±5,4*	Insulin, µU/L
НОМА-IR	4,6±1,9	2,8±0,9*	HOMA-IR
ТНФ-а, пг/мл	6,4±0,7	4,2±1,1*	TNF-α, pg/mL
ИЛ-6, пг/мл	6,2±2,7	3,9±2,2*	IL-6, pg/mL
СРП, мг/л	2,5±0,8	1,9±0,5*	CRP, mg/L
FLI	86.2±10.9	78.7±12,1*	FLI
NAFLD FS	-1.23±0.5	-1.61±0,4*	NAFLD FS
FIB-4	1.49±0.21	1.14±0.32*	FIB-4
	Initial level before treatment	After 56.7±65.4 weeks of UDCA treatment	Indicator

Обсуждение

Нами оценивались множественные эффекты УДХК у пациентов НАЖБП, принимавших средние дозы данного лекарственного препарата –12,5±1,6 мг/кг/сут на протяжении 56,7±65,4 недели. Гепатотропное действие УДХК проявлялось в купировании гепатоцеллюлярного некроза и апоптоза, о чем свидетельствовала нормализация аминотрансфераз и снижение уровня фрагментированного цитокератина-18. Многие исследователи находили снижение печеночных ферментов под влиянием УДХК и доказали благоприятное гепатотропное действие УДХК [5–9]. В экспериментальных и клинических работах были получены данные о подавлении апоптоза печеночных клеток под влиянием УДХК. Большинство авторов использовали сложные методики по определению таких показателей апоптоза, как протеины Вах, Вак, Всl, р53, каспазы Casp-6, –8, –9, микро-РНК 34а – маркеры, мало доступные для применения в клинической практике [14, 15]. Мы впервые доказали антиапоптотическое действие УДХК при НАЖБП, используя в качестве контрольной исходной и конечной точки более простой и доступный маркер раннего апоптоза – фрагментированный цитокертин-18. Нами обнаружено уменьшение уровня воспалительных цитокинов – ИЛ-6 и ТНФ-а у обследованных пациентов. Противовоспалительное

действие УДХК подтверждено во многих исследованиях, и объясняется этот эффект подавлением ядерного фактора NF-kB, ответственного за экспрессию генов воспалительных цитокинов, и ингибированием цитозольного NOD-рецептора NLRP3, ответственного за сборку инфламмосомы [16]. Кроме того, УДХК является лигандом TGR5 рецепторов, экспрессируемых на макрофагах, в результате снижается их секреторная активность и выработка провоспалительных цитокинов, в том числе ТНФ-а и ИЛ-6 [17, 18]. Мы выявили улучшение липидного профиля у пациентов, получавших УДХК, – снижение уровня ЛПНП, триглицеридов и стеатозного индекса FLI. Большинство исследователей также сообщают об антилипогенном эффекте УДХК [9, 19]. Подобное действие УДХК объясняется активацией FXR в гепатоцитах, снижением липогенеза, усилением окисления СЖК в результате индукции рецептора, активируемого пролифератором пероксисом-а и улучшением выведения ЛПОНП из гепатоцитов [2]. В то же время имеются и противоположные результаты. Так, авторы, изучавшие изменение морфологии печени у пациентов с морбидным ожирением, выявили увеличение накопления липидов в гепатоцитах, объясняя это ингибирующим действием УДХК на FXR [11]. Другой агонист FXR обетихолевая кислота

вызывала развитие атерогенной дислипидемии [20]. Иранские авторы в проведенном обзоре и метаанализе отмечают снижение уровня холестерина под действием УДХК, и отсутствие позитивной динамики в отношении других липидов при хронических заболеваниях печени [21]. Требуются дальнейшие экспериментальные и клинические исследования для уточнения механизмов влияния УДХК на липидный профиль при НАЖБП.

Среди обследованных пациентов нами отмечено улучшение гликемического контроля под

влиянием УДХК, что проявлялось в снижении уровня глюкозы, инсулина и НОМА-IR. Данный результат объясняется энтеро-эндокринной функцией желчных кислот, вызывающих стимуляцию TGR5 рецепторов на L-энтероцитах и индукцию синтеза глюкагонподобного пептида-1. Кроме того, активация желчными кислотами FXR и активация фактором роста фибробластов-19 рецепторного комплекса β -Klotho на мембранах гепатоцитов подавляет глюконеогенез и стимулирует гликогеногенез [22].

Заключение

Применение УДХК при НАЖБП оказывало позитивные гепатотропные и метаболические эффекты, проявляющиеся в нормализации печеночных ферментов, провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, TNF- α , уменьшении уровней неинвазивных шкал стеатоза – FLI и фиброза – NAFLD FS, FIB-4, повы-

шении инсулиночувствительности – снижении НОМА-IR и гликемии, улучшении липидных показателей – холестерина, ЛПНП и триглицеридов.

Нами впервые выявлено снижение под влиянием УДХК уровня фрагментированного цитокератина-18 – маркера гепатоцеллюлярного апоптоза.

Финансовая поддержка.

Исследование выполнено с использованием Уникальной научной установки (УНУ) «Многокомпонентный программно-аппаратный комплекс для автоматизированного сбора, хранения, разметки научно-исследовательских и клинических биомедицинских данных, их унификации и анализа на базе ЦОД с использованием технологий искусственного интеллекта» (рег. номер: 2075518) и в рамках государственного задания по темам № FMEN-2022–0009 (№ г.р. 122031100064–4) на оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра Карельский научный центр Российской академии наук.

This study was performed using the Unique Scientific Installation (USI) "Multicomponent software and hardware system for automated collection, storage, annotation of research and clinical biomedical data, their unification and analysis based on the Data Processing Center using artificial intelligence technologies" (registration number: 2075518) and within the framework of the state assignment on topics No. FMEN-2022–0009 (state registration number: 122031100064–4) using the equipment of the Shared Use Center of the Federal Research Center of the Karelian Research Center of the Russian Academy of Sciences.

Литература | References

- Maev I.V., Andreev D. N., Kucheravyy Yu. A. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Russia: a meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313–319. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2023.5.202155.
Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313–319. doi: 10.26442/20751753.2023.5.202155.
- Radun R., Trauner M. Role of FXR in Bile Acid and Metabolic Homeostasis in NASH: Pathogenetic Concepts and Therapeutic Opportunities. *Semin Liver Dis*. 2021 Nov;41(4):461–475. doi: 10.1055/s-0041–1731707.
- Trauner M., Fuchs C. D. Novel therapeutic targets for cholestatic and fatty liver disease. *Gut*. 2022 Jan;71(1):194–209. doi: 10.1136/gutjnl-2021–324305.
- Lin X., Mai M., He T., Huang H., Zhang P., Xia E., Guo H. Efficiency of ursodeoxycholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jun;16(6):537–545. doi: 10.1080/17474124.2022.2083605.
- Ratzu V., de Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P., Wartelle-Bladou C., Renou C., Sogni P., Maynard M., Larrey D., Serfaty L., Bonnefont-Rousselot D., Bastard J. P., Rivière M., Spénard J.; FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011 May;54(5):1011–9. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.030.
- 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.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-168–8–77–81.
Гаврилова Н. П., Селиверстов П. В., Айрапетян М. С., Ситкин С. И., Радченко В. Г. Урсодезоксихолевая кислота в комбинации с менопаузальной гормональной терапией корректирует метаболические нарушения у женщин в менопаузе с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(8):77–81. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-168–8–77–81.
- 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.
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.

8. Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Simental-Mendía L. E. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Aug;86(8):1476–1488. doi: 10.1111/bcp.14311.
9. 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.
10. Adorini L., Trauner M. FXR agonists in NASH treatment. *J Hepatol.* 2023 Nov;79(5):1317–1331. doi: 10.1016/j.jhep.2023.07.034.
11. Mueller M., Thorell A., Claudel T. et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J Hepatol.* 2015 Jun;62(6):1398–404. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.034.
12. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L. E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2018 Sep;135:144–149. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.008.
13. McGlone E.R., Malallah K., Cuenco J., Wewer Albrechtsen N. J. et al. Differential effects of bile acids on the postprandial secretion of gut hormones: a randomized crossover study. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021 Apr 1;320(4):E671–E679. doi: 10.1152/ajpendo.00580.2020.
14. Amaral J.D., Viana R. J., Ramalho R. M., Steer C. J., Rodrigues C. M. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res.* 2009 Sep;50(9):1721–34. doi: 10.1194/jlr.R900011-JLR200.
15. Mueller M., Castro R. E., Thorell A., Marschall H. U., Auer N., Herac M., Rodrigues C. M. P., Trauner M. Ursodeoxycholic acid: Effects on hepatic unfolded protein response, apoptosis and oxidative stress in morbidly obese patients. *Liver Int.* 2018 Mar;38(3):523–531. doi: 10.1111/liv.13562.
16. Mridha A.R., Wree A., Robertson A. A. B., Yeh M. M. et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice. *J Hepatol.* 2017 May;66(5):1037–1046. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.022.
17. Pols T.W., Noriega L. G., Nomura M., Auwerx J., Schoonjans K. The bile acid membrane receptor TGR5 as an emerging target in metabolism and inflammation. *J Hepatol.* 2011 Jun;54(6):1263–72. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.004.
18. Armstrong L.E., Guo G. L. Role of FXR in Liver Inflammation during Nonalcoholic Steatohepatitis. *Curr Pharmacol Rep.* 2017 Apr;3(2):92–100. doi: 10.1007/s40495-017-0085-2.
19. Hu J., Hong W., Yao K. N., Zhu X. H., Chen Z. Y., Ye L. Ursodeoxycholic acid ameliorates hepatic lipid metabolism in LO2 cells by regulating the AKT/mTOR/SREBP-1 signaling pathway. *World J Gastroenterol.* 2019 Mar 28;25(12):1492–1501. doi: 10.3748/wjg.v25.i12.1492.
20. Mueller M., Thorell A., Claudel T. et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J Hepatol.* 2015 Jun;62(6):1398–404. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.034.
21. Siddiqui M. S., Van Natta M. L., Connelly M. A., Vuppalanchi R., Neuschwander-Tetri B.A., Tonascia J., Guy C., Loomba R., Dasarathy S., Wattacheril J., Chalasani N., Sanyal A. J.; NASH CRN. Impact of obeticholic acid on the lipoprotein profile in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2020 Jan;72(1):25–33. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.006.
22. Simental-Mendía L.E., Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Banach M., Serban M. C., Cicero A. F.G., Sahebkar A. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2019 Apr 6;18(1):88. doi: 10.1186/s12944-019-1041-4.
23. Ma K., Saha P.K., Chan L., Moore D. D. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest.* 2006 Apr;116(4):1102–9. doi: 10.1172/JCI25604.