

# Липиды: гепатопротекторы, точки приложения, фармакологические эффекты

Е.Ю.Плотникова<sup>✉</sup>, А.С.Сухих

ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России. 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Липиды разных классов существенно отличаются по структуре и функциям, особое внимание в статье уделено двум группам липидов – фосфолипидам (ФЛ) и урсодезоксихолевой кислоте (УДХК). ФЛ – большой класс липидов, получивших свое название из-за остатка фосфорной кислоты, придающего им свойства амфифильности. Благодаря этому свойству ФЛ формируют бислойную структуру мембран, в которую погружены белки. УДХК является одной из желчных кислот организма человека. Она отличается от других желчных кислот, составляющих общий пул у человека, она не омыляется в тонкой кишке и устойчива к окислению. В статье дано определение двум основным гепатопротекторам-липидам – ФЛ и УДХК. Подробно рассмотрены их фармакокинетика и фармакодинамика с учетом физиологических аспектов. Определено их место в клинической практике.

**Ключевые слова:** фосфолипиды, урсодезоксихолевая кислота, заболевания печени и желчных путей.

<sup>✉</sup>eka-pl@rambler.ru

**Для цитирования:** Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Липиды: гепатопротекторы, точки приложения, фармакологические эффекты. Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.). 2016; 1: 5–11.

## Lipids: hepatoprotectors, the point of application, the pharmacological effects

E.Yu.Plotnikova, A.S.Sukhikh

Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 650029, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22a

Lipids of different classes differ substantially in structure and function, special attention is paid to two groups of lipids – phospholipids and ursodeoxycholic acid. Phospholipids – a large class of lipids named for the remainder of the phosphoric acid, which imparts to them properties of amphiphiles, due to this property of phospholipids form a bilayer structure of membranes, in which proteins are immersed. Ursodeoxycholic acid is one of the bile acids in the human body. It differs from the other bile acids that constitute a common pool in humans, it is not saponified in the small intestine and is resistant to oxidation. In article definition of the two main liver-lipids – phospholipids and ursodeoxycholic acid. They considered in detail the pharmacokinetics and pharmacodynamics taking into account physiological aspects. Determine their place in clinical practice.

**Key words:** phospholipids, ursodeoxycholic acid, liver diseases and biliary tract.

<sup>✉</sup>eka-pl@rambler.ru

**For citation:** Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S. Lipids: hepatoprotectors, the point of application, the pharmacological effects. Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.). 2016; 1: 5–11.

Термин «липиды» объединяет вещества, обладающие общим физическим свойством – гидрофобностью. По структуре липиды настолько разнообразны, что у них отсутствует общий признак химического строения. Липиды разделяют на классы, в которые объединяют молекулы, имеющие сходное химическое строение и общие биологические свойства. Основную массу липидов в организме составляют жиры – триацилглицеролы, служащие формой депонирования энергии. Жиры располагаются преимущественно в подкожной жировой ткани и выполняют также функции теплоизоляционной и механической защиты.

В тканях человека количество разных классов липидов существенно различается. В жировой ткани жиры составляют до 75% сухого веса. В печени общее количество липидов в норме не превышает 10–13%. В нервной ткани липидов содержится до 50% сухого веса, основные из них фосфолипиды (ФЛ) и сфингомиелины (30%), холестерол (10%), ганглиозиды и цереброзиды (7%). Основной компонент легочного сурфактанта – дипальмитоилфосфатидилхолин, составляющий до 80% от всех ФЛ, входящих в его состав [1].

Липиды разных классов существенно отличаются по структуре и функциям. Большинство липидов имеет в своем составе жирные кислоты (ЖК), связанные сложной эфирной связью с глицеролом, холестеролом или амидной связью с аминспиртом сфингозином.

Лецитины (от греч. lekithos – желток) – общий термин для обозначения любой группы желто-коричневатых жирных субстанций, находящихся в тканях животных и растений, яичных желтках и состоящих из ортофосфорной кислоты, холина, ЖК, глицерина, гликолипидов, жиров и ФЛ (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин и фосфатидилинозитол). При расщеплении лецитинов образуются высшие ЖК (пальмитиновая, стеариновая, олеиновая и арахидоновая), глицерофосфорная кислота и холин. Распространенность лецитинов в природе такова, что в суточной дозе обыч-

ной смешанной пищи человека содержится достаточное количество (около 5 г) лецитина и столько же его содержится в 2 желтках яиц [1].

ФЛ – большой класс липидов, получивший свое название из-за остатка фосфорной кислоты, придающего им свойства амфифильности. Благодаря этому свойству ФЛ формируют бислойную структуру мембран, в которую погружены белки. Клетки или отделы клеток, окруженные мембранами, отличаются по составу и набору молекул от окружающей среды, поэтому химические процессы в клетке разделены и ориентированы в пространстве, что необходимо для регуляции метаболизма. ФЛ участвуют в регуляции обмена холестерина и способствуют его выведению. Оптимальное содержание ФЛ в рационе взрослого человека – 5–7 г/сут [2]. В пищевых продуктах растительного происхождения в основном встречаются лецитин, в состав которого входят витаминоподобное вещество холин, а также кефалин.

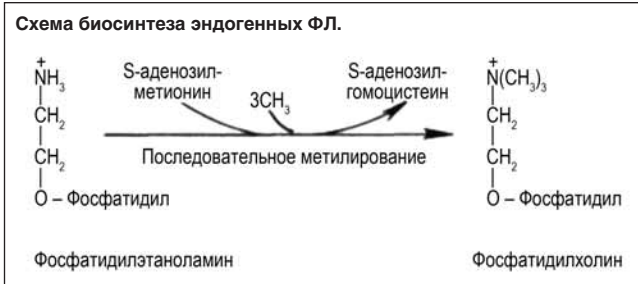
ФЛ – это омыляемые липиды. Их подготовка для оптимального проникновения структурных фрагментов, а также частично нативных ФЛ может происходить в нескольких участках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Первым компонентом, участвующим в метаболизме ФЛ, как и широкого числа триацилглицеридов (ТАГ), являются липазы языка. При оральном поступлении под действием данных типов липаз переваривается около 25% ТАГ. При этом наибольшая специфичность отмечена к ТАГ, содержащим короткоцепочечные ЖК (КЖК). На активность этих липаз не влияют низкие значения pH желудочного содержимого. Полученные в результате ферментативной (липазной) дигерификации КЖК всасываются стенкой желудка и в проксимальной части тонкой кишки, попадая в воротную вену. В переваривании ФЛ участвует фосфолипаза. Длинноцепочечные ЖК (ДЖК) растворяются в жировых каплях и продвигаются в низлежащие отделы ЖКТ. На данном этапе часть ДЖК подвергается микробной

трансформации и/или окислению [3]. Мелко эмульгированные жиры (капля эмульсии не более 0,5 мкм) могут всасываться частично через стенку кишки без предварительного гидролиза. Следовательно, тот фЛ, что ФЛ в неизменном виде из ЖКТ попадают в мембрану клетки, например гепатоцита, является заблуждением. В энтероцитах наряду с ресинтезом триглицеридов (ТГ) происходит также и ресинтез ФЛ. В образовании фосфатидилхолина и фосфатидиламина участвует ресинтезированный диглицерид, а в образовании фосфатидилинозитола – ресинтезированная фосфатидная кислота. Участие этих субстратов в образовании ФЛ в стенке кишечника происходит по тем же закономерностям, что и в других тканях. Необходимо подчеркнуть, что в стенке кишечника синтезируются жиры, в значительной степени специфичные для данного вида животного и отличающиеся по своему строению от пищевого жира. В известной мере это обеспечивается тем, что в синтезе ТГ и ФЛ в кишечной стенке принимают участие наряду с экзо- и эндогенными ЖК. Однако способность к осуществлению в стенке кишечника синтеза жира, специфичного для данного вида животного, все же ограничена. Ресинтезированные в эпителиальных клетках кишечника ТГ и ФЛ, а также поступивший в эти клетки из полости кишечника холестерин (здесь он может частично эстерифицироваться) соединяются с небольшим количеством белка и образуют относительно стабильные комплексные частицы – хиломикроны (ХМ). Последние содержат около 2% белка, 7% ФЛ, 8% холестерина и его эфиров и более 80% ТГ. Диаметр ХМ колеблется от 0,1 до 5 мкм. Благодаря большим размерам частиц ХМ не способны проникать из эндотелиальных клеток кишечника в кровеносные капилляры и диффундируют в лимфатическую систему кишечника, а из нее – в грудной лимфатический проток. Затем из грудного лимфатического протока ХМ попадают в кровяное русло, т.е. с их помощью осуществляется транспорт экзогенных ТГ, холестерина и частично ФЛ из кишечника через лимфатическую систему в кровь. Уже через 1–2 ч после приема пищи, содержащей жиры, наблюдается алиментарная гиперлипидемия. Известно, что печень и жировая ткань играют наиболее существенную роль в дальнейшей судьбе ХМ. Последние свободно диффундируют из плазмы крови в межклеточные пространства печени (синусоиды). При этом ХМ уменьшается в размерах (остаточные ХМ). ХМ сами по себе в клетку не проникают, гидролиз происходит на поверхности клеток, где расположен фермент липопротеинлипаза, которая локализована в эндотелии капилляров. Липопротеинлипаза расщепляет триацилглицеролы из ХМ до неэстерифицированных ЖК (НЭЖК) и глицерола. В итоге значительная часть ЖК, поступивших с пищей, попадает в адипоциты, где они (НЭЖК) либо могут быть снова синтезированы в триацилглицеролы и сохранены в адипоците, либо (в зависимости от состояния метаболизма) попадают в кровоток и используются другими тканями, например мышцами, включая сердце, или печенью (для синтеза жиров).

Биосинтез эндогенных ФЛ интенсивно происходит в печени, стенке кишки, половых железах и других тканях из фосфатидилэтаноламина, холина или фосфатидной кислоты (см. рисунок).

Наиболее важные для человека ФЛ синтезируются главным образом в эндоплазматической сети клетки [4]. Для этого процесса нужны цитидилтрифосфат, аминокислоты серин и S-аденозил-метионин, витамины  $B_6$ ,  $B_{10}$ ,  $B_{12}$ , холин, аденозинтрифосфат. Синтезированные ФЛ используются для реставрации клеточных мембран, предупреждают избыточный синтез жира в печени (стеатоз). Такие вещества называются липотропными факторами [5].

Холин (от греч. *choly* – желчь) относят к витаминам группы В (витамины  $B_4$  или  $B_p$ ), животные и микроорганизмы способны его синтезировать. Холин, фосфатидилхолин и лецитин полностью взаимозаменяемы. Норма потребления холина – 500 мг/сут. Особенно



высоко содержание его в яичном желтке (в виде лецитина), мозге, печени, почках и мышце сердца – 500 мг и более в 100 г; в говяжьих почках, яичном белке, пророщенной пшенице и пророщенном рисе – 300–499 мг в 100 г; в мясе птицы, свиных почках, молоке, горохе, чечевице, сое, арахисе, овсянке – 150–299 мг в 100 г [6].

Стероиды, представленные в животном мире холестерином и его производными, выполняют разнообразные функции. Холестерин – важный компонент мембран и регулятор свойств гидрофобного слоя. Производные холестерина (желчные кислоты) необходимы для переваривания жиров.

Желчные кислоты синтезируются в печени из холестерина. Часть желчных кислот в печени подвергается реакции конъюгации – соединения с гидрофильными молекулами (глицином и таурином). Желчные кислоты обеспечивают эмульгирование жиров, всасывание продуктов их переваривания и некоторых гидрофобных веществ, поступающих с пищей, например жирорастворимых витаминов и холестерина. Желчные кислоты также всасываются, через воротную вену попадают опять в печень и многократно используются для эмульгирования жиров. Этот путь называют энтерогепатической циркуляцией желчных кислот. В организме за сутки синтезируется 200–600 мг желчных кислот. Первая реакция синтеза – образование 7 $\alpha$ -гидроксистерола – является регуляторной. Фермент 7 $\alpha$ -гидроксилаза, катализирующий эту реакцию, ингибируется конечным продуктом – желчными кислотами. 7 $\alpha$ -Гидроксилаза представляет собой одну из форм цитохрома P450 и использует кислород как один из субстратов. Последующие реакции синтеза приводят к формированию двух видов желчных кислот: холевои и хенодзоксистерола (ХДХК), которые называют «первичными желчными кислотами». Конъюгирование – присоединение ионизированных молекул глицина или таурина к карбоксильной группе желчных кислот – усиливает их детергентные свойства, так как увеличивает амфифильность молекул. Конъюгация происходит в клетках печени и начинается с образования активной формы желчных кислот – производных кофермента А (КоА). Затем присоединяется таурин или глицин, и в результате образуется 4 варианта конъюгатов: таурохолевая кислота и тауро-ХДХК, гликохолевая кислота или глико-ХДХК (они значительно более сильные эмульгаторы, чем исходные желчные кислоты). Конъюгатов с глицином образуется в 3 раза больше, чем с таурином, так как количество таурина ограничено. Продукты гидролиза жиров всасываются в основном в верхнем отделе тонкой кишки, а соли желчных кислот – в подвздошной кишке. Около 95% желчных кислот, попавших в кишечник, возвращается в печень через воротную вену, затем опять секретированы в желчь и повторно используются в эмульгировании жиров. Этот путь желчных кислот называют энтерогепатической циркуляцией. В сутки реабсорбируется всего 12–32 г солей желчных кислот, так как в организме имеется 2–4 г желчных кислот, и каждая молекула желчной кислоты проходит этот круг 6–8 раз. Часть желчных кислот в кишечнике подвергается действию ферментов бактерий, которые отщепляют глицин и таурин, а также гидроксильную группу. Желчные кислоты, лишенные этой гидроксильной группы, называют вторичными (дезоксистерола – ДХК, литохоле-

вая кислота) и третичными (аллохолевая, урсо-ДХК – УДХК). Вторичные желчные кислоты: ДХК, образующаяся из холевой, и литохолевая кислота, образующаяся из ДХК, хуже растворимы, медленнее всасываются в кишечнике, чем первичные желчные кислоты. Именно поэтому с фекалиями в основном удаляются вторичные желчные кислоты. Однако реабсорбированные вторичные и третичные желчные кислоты в печени опять превращаются в первичные и участвуют в эмульгировании жиров. За сутки из организма выводится 500–600 мг желчных кислот. Путь выведения желчных кислот одновременно служит и основным путем выведения холестерина из организма. Для восполнения потери желчных кислот с фекалиями в печени постоянно происходит синтез желчных кислот из холестерина в количестве, эквивалентном выведенным желчным кислотам. В результате пул желчных кислот (2–4 г) остается постоянным. Регуляторные ферменты синтеза желчных кислот (7 $\alpha$ -гидроксилаза) и холестерина (редуктаза гидроксиметил-глутарового кофермента А – ГМГ-КоА-редуктаза) ингибируются желчными кислотами. В течение суток активность обоих ферментов меняется сходным образом, т.е. увеличение количества желчных кислот в печени приводит к снижению синтеза как желчных кислот, так и холестерина. Возвращение желчных кислот в печень в процессе энтерогепатической циркуляции оказывает важное регуляторное действие; прерывание циркуляции приводит к активации 7 $\alpha$ -гидроксилазы и увеличению захвата холестерина из крови. Этот механизм лежит в основе одного из способов снижения концентрации холестерина в крови при лечении гиперхолестеремии. В этом случае используют препараты, адсорбирующие в кишечнике холестерин и желчные кислоты и препятствующие их всасыванию. На синтез 7 $\alpha$ -гидроксилазы влияют гормоны: тиреоидные – индуцируют синтез, а эстрогены – репрессируют. Такое влияние эстрогенов на синтез желчных кислот объясняет, почему желчно-каменная болезнь (ЖКБ) встречается у женщин в 3–4 раза чаще, чем у мужчин [1].

В печени активно идет синтез желчных кислот из холестерина, поэтому и желчные кислоты (как конечные продукты синтеза) подавляют активность синтеза ГМГ-КоА-редуктазы. Поскольку молекула ГМГ-КоА-редуктазы существует около 3 ч после синтеза, то ингибирование синтеза этого фермента конечным продуктом метаболического пути (холестеролом) является эффективной регуляцией [1].

Сегодня в отечественной медицине идут нескончаемые дискуссии о пользе и вреде применения двух липидов-гепатопротекторов: ФЛ и УДХК.

Использование ФЛ как фармакологически активных веществ сопряжено с рядом трудностей. Так, ФЛ являются и структурным компонентом клеточных мембран микроорганизмов, поэтому, попадая в кишечник, способны проявлять стимулирующие свойства для роста вирулентной бактериальной флоры. В недавнем исследовании показано стимулирующее влияние лецитина на рост *Streptococcus pneumoniae* [7]. С другой стороны, структурные компоненты ФЛ идентичны и характеризуются остатками фосфорной кислоты, ацильными остатками ЖК как насыщенных, так и содержащих диеновые фрагменты, холиновый или сериновый остаток. Все эти особенности структуры формируют ряд затруднений, возникающих при фракционировании нативных ФЛ на более узкие фракции. Отдельно следует обратить внимание на фосфатидилинозитол, состоящий из глицериновой основы, к которой в положениях 1 и 2 присоединены две жирнокислотные цепи, а в положении 3 – фосфатная группа и инозитол. Подробно о фармакологических эффектах фосфатидилинозитола можно найти в недавнем обзоре S.Takasuga и T.Sasaki [8].

Другой ФЛ – фосфатидилсерин (ФС), широко распространенный среди всех клеток млекопитающих. Он включает в себя приблизительно 10% от общего пула ФЛ из клетки и обнаруживается преимуще-

ственно во внутреннем листке плазматической мембраны и в мембранах эндоцитозного пути. ФС играет важную роль во многих биологических процессах с акцентом на свертываемость крови и апоптоз [9]. Когда ФЛ подвергаются окислению, могут быть образованы разные окисленные продукты в основном за счет модификации ненасыщенных ацильных цепей [10]. Считается, что окисленные ФЛ могут нести новые биологические свойства, участвуя в различных биологических процессах, таких как иммунный ответ, воспаление, апоптоз, геронтологические заболевания [11, 12]. Исходя из этого, требуются высокотехнологические подходы, обеспечивающие анаэробную среду при изготовлении препаратов и биологически активных добавок (БАД), содержащих ФЛ. С другой стороны, стандартизация ФЛ и их окислов – сложная аналитическая задача. В экспериментальном плане попытки разработать валидированные методики наталкиваются на необходимость использования дорогостоящего оборудования [13].

Благотворное влияние диетических ФЛ упоминается с начала 1900-х годов в связи с разными заболеваниями и симптомами, например ишемической болезнью сердца, различными воспалительными процессами, онкологическими заболеваниями, неврологическими расстройствами, а также заболеваниями печени. D.Küllenberg и соавт. в своем обзоре рассмотрели эффекты ФЛ, получаемых из сои, яичных желтков, молока и морских животных [14]. Этот обзор дает представление о потенциальных возможностях применения ФЛ в качестве активных ингредиентов для лечения разных заболеваний. Многие исследования показали впечатляющие преимущества для здоровья добавок ФЛ без заметных побочных эффектов. При этом большинство исследований было проведено *in vitro* или на животных, и только ограниченные данные продемонстрировали эффективность добавок ФЛ в организме человека [15]. Прием ФЛ может быть рекомендован для здоровых людей в качестве стратегии профилактики для улучшения здоровья. Это может быть достигнуто путем регулярного приема ФЛ в виде пищевых добавок и/или приема пищи с достаточным и «правильным» содержанием ФЛ. В отличие от иногда «впечатляющих» эффектов ФЛ научное их объяснение недостаточное. Метаболизм и фармакокинетика ФЛ еще полностью не изучены, а многие вопросы клиницистов на эти темы остаются без ответа. Необходимы дополнительные исследования, чтобы понять физиологическую роль ФЛ после их перорального приема, как они участвуют в разных процессах метаболизма в организме человека, учитывая их омыляемость, катаболизм и ресинтез в кишечнике. Необходимы дополнительные исследования, чтобы понять влияние добавок ФЛ и подтвердить их преимущества для здоровья человека [14].

Сегодня ряд различных производств в мире выпускают ФЛ разного происхождения (соя, яичный желток, коровье молоко, морские продукты), которые регистрируются в странах производителей как БАД. Основные предприятия по производству БАД с ФЛ – Nattermann & Cie GmbH, Nycomed Germany GmbH Lipoid GmbH, Tsujiseiyu Matsuzaka Co., Arla Foods Ingredients, Jarrow Formulas Co., Avanti Polar Lipids, Inc. и некоторые другие. Основные БАД с ФЛ можно разделить на следующие группы:

- Соевые ФЛ в основном характеризуются высоким содержанием ненасыщенных ЖК (омега-6), а именно линолевой кислоты, связанной с разными типами ФЛ. Относительные количества фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидилинозитола схожи.
- ФЛ яичного желтка. ЖК представлены в основном ненасыщенными ЖК, в частности олеиновой кислотой (омега-6).
- ФЛ коровьего молока не только характеризуется наличием фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина в качестве основных классов ФЛ, но и также содержат высокие количества сфингомие-

Показания для применения УДХК [29]			
Показания к назначению УДХК, имеющие доказательную базу	Показания к назначению УДХК, имеющие недостаточную доказательную базу и требующие дальнейшего изучения	Противопоказания для назначения УДХК, имеющие доказательную базу	Показания, имеющие теоретические предпосылки, но никакой доказательной базы
Первичный билиарный цирроз	Панкреатит с микролитиазом	Первичный склерозирующий холангит	Лекарственный гепатит
ЖКБ	Постхолецистэктомический синдром с микролитиазом		
	Внутрипеченочный холестаз беременных		
	Поражения печени, индуцированные парентеральным питанием		
	Трансплантация костного мозга и реакция «трансплантат против хозяина»		
	Вирусный гепатит		
	Неалкогольная жировая болезнь печени		
	Химиопрофилактика колоректального рака		
	Муковисцидоз		
	Дислипидемия		

лина, а также насыщенные и ненасыщенные ЖК (омега-6).

- ФЛ морского происхождения преимущественно содержат ненасыщенные эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты (омега-3).

Все эти БАД для питания не являются лекарственными препаратами, поэтому не совсем корректно использовать их в качестве лекарств для лечения тяжелых патологий.

Некоторые медицинские исследования подтверждают, что избыточное потребление омега-6-ЖК (соевые, желтковые ФЛ) по отношению к омега-3-кислотам может увеличить риск ряда заболеваний. Современная диета включает большое количество омега-6 и недостаточное омега-3, это делает проблему актуальной во многих странах, включая и Россию. Оптимальное соотношение 4:1, а современный человек получает из своей диеты примерно 20:1, т.е. в 5 раз меньше омега-3-ЖК, что вызывает дисбаланс в обменных процессах и может привести к заболеваниям, в первую очередь кардиоваскулярным. Добавлять в пищевой рацион логично добавки с «морскими» ФЛ, а не соевыми или желтковыми [16].

Последние исследования демонстрируют связь между приемом диетических ФЛ и L-карнитина с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Микрофлора кишечника, особенно при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке, активно синтезирует промежуточный метаболит триметиламин, который далее преобразуется в триметиламин-N-оксид (ТМАО), повышающий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [17–21].

Z.Wang и соавт. изучили взаимосвязь между уровнем ТМАО натощак и основными неблагоприятными кардиоваскулярными событиями (смерть, инфаркт миокарда или инсульт) в течение 3 лет, наблюдая 4007 пациентов, перенесших коронарную ангиографию [22]. Повышение уровня ТМАО в плазме было связано с увеличенным риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ( $p < 0,001$ ). Все больные получали 250 мг фосфатидилхолина, а 40 из них – 250 мг фосфатидилхолина с меченым дейтерием D9, при этом уровень ТМАО заметно снижался после приема энтеросептиков (метронидазол по 500 мг 2 раза в день или ципрофлоксацин по 500 мг 1 раз в день в течение 1 нед), а затем вновь повышался после отмены энтеросептиков в среднем через месяц ( $p < 0,001$ ). Это исследование объясняет феномен сохранения дислипидемии на фоне соблюдения строгой диеты и приема БАД с фосфатидилхолином у части пациентов.

Применение лекарственных препаратов УДХК более оправдано в лечении заболеваний печени и билиарного тракта. Важными аргументами в эту пользу являются стабильность в широком интервале темпера-

тур, слабая окислительная способность, способность в условиях *in vivo* стабилизировать и защищать липидные комплексы в том числе фосфолипидные слои от воздействия агрессивных факторов. УДХК не омыляется в тонкой кишке и устойчива к окислению в отличие от ФЛ. УДХК не синтезируется в печени, а является продуктом метаболизма кишечных бактерий и поглощается слизистой оболочкой тонкой и толстой кишки только в портальный кровоток, далее она становится частью пула желчных кислот. У человека период полувыведения УДХК – 3,5–5,8 дня [23, 24]. Преобладающий путь выведения УДХК из организма – с калом. Препарат УДХК – это кристаллы в кислотной форме, слабо растворимые при  $pH < 7,0$ . После перорального приема в терапевтической дозе (10–15 мг/кг в сутки) УДХК абсорбируется в основном в тонкой кишке и в небольшой степени – в ободочной кишке [24, 25]. У пациентов с холестазом и пониженной билиарной секрецией эндогенных желчных кислот абсорбция УДХК может быть снижена. При приеме внутрь УДХК поступает в печень по системе воротной вены (первоначальный захват составляет около 50%), в печени УДХК конъюгируется в основном с глицином, в меньшей степени – с таурином и активно секретируется в желчь. Фармакологические эффекты УДХК при холестатических заболеваниях обусловлены именно ее конъюгатами. Однако, учитывая то, что даже при холестазе процессы конъюгации в печени протекают чрезвычайно эффективно, назначение препарата в неконъюгированной форме является достаточным.

Конъюгаты УДХК абсорбируются в основном в дистальном отделе подвздошной кишки, где они конкурируют с эндогенными желчными конъюгатами в отношении активного транспорта и включаются в кишечно-печеночную циркуляцию. Неабсорбированные конъюгаты УДХК продвигаются в ободочную кишку, подвергаются деконъюгации и преобразуются с участием кишечных бактерий в литохолевую кислоту. Вследствие низкой растворимости в воде основное количество литохолевой кислоты остается в кишечном содержимом в нерастворенном виде. Часть литохолевой кислоты возвращается в печень и подвергается сульфатации, которая, в свою очередь, приводит к экскреции с фекалиями [26]. При непрерывном приеме в фармакологических дозах (13–15 мг/кг в день) УДХК становится преобладающей в составе желчных кислот в печени и кровотоке большого круга кровообращения, занимая до 40–60% от общего числа желчных кислот [24, 25, 27]. Так, из известных на данный момент гепатопротекторов только УДХК способна защищать холангиоциты от повреждающего действия разных агрессивных факторов и препятствовать развитию «глубоких» холангиопатий [28]. В литературе описано более 40 нозологических форм, при которых применяли УДХК.

УДХК – безопасный препарат и хорошо переносится в широком круге потенциального клинического использования (см. таблицу).

При первичном билиарном циррозе существует доказательная база по использованию УДХК как иммуномодулирующего агента, что улучшает выживаемость больных без трансплантации печени. УДХК также эффективна для растворения камней в желчном пузыре и профилактики развития симптомов у отдельных пациентов с ЖКБ, а именно больных с небольшими камнями в желчном пузыре, которые не подлежат холецистэктомии по разным причинам. УДХК показана для предотвращения ЖКБ у пациентов, которые подверглись желудочному шунтированию. При первичном склерозирующем холангите доказательства пользы сомнительны, но существует потенциальный вред от высоких доз использования УДХК. Существуют перспективы для возможного применения УДХК при микролитиазе, холестатических заболеваниях, таких как внутрипеченочный холестаз беременных и поражения печени при реакциях «трансплантат против хозяина», а также хронических вирусных гепатитах, трансплантации костного мозга, химиопрофилактики при колоректальном раке, осложненном первичным склерозирующим холангитом, кистозном фиброзе (муковисцидозе) [29].

В последнее время в печати стали появляться сообщения о «токсичности» УДХК [30]. Профессор Н.В.Харченко [31], комментируя эту статью, пишет: «Данная публикация вызвала широкий резонанс в медицинском сообществе. В определенной степени срабатывает стереотип: если в статье приводятся только положительные данные, это реклама, а если речь идет о токсичности и побочных эффектах, то это похоже на правду». М.Котб [30] ссылается на множество источников и рассматривает только негативные результаты исследований УДХК, акцентирует внимание на побочных эффектах и делает заключение, что эта молекула обладает цитотоксическими и антипролиферативными свойствами, ослабляет клеточную регенерацию, подавляет иммунную систему, а ее терапевтическая эффективность при холестатических заболеваниях печени и ЖКБ не достигает уровня клинической значимости или не доказана. В заключительной части обзора автор анализирует систематические ошибки и методические погрешности клинических исследований, которые помешали вовремя обнаружить токсичность УДХК. Вместе с тем существует значительное количество исследований, которые подтверждают эффективность и безопасность УДХК и составляют доказательную базу для регистрации и использования этих препаратов. УДХК вошла в арсенал лекарственных средств для терапии заболеваний гепатобилиарной системы во всех развитых странах, в том числе в перечень основных лекарственных препаратов Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency), Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) и Британский национальный формуляр (British National Formulary) [31].

Когда ставится вопрос о токсичности желчных кислот, то в первую очередь требуется дифференцировать компоненты, относящиеся к данному классу. Для этого обратимся к основам биосинтеза ЖК. Как говорилось, первичные желчные кислоты под действием ферментов класса монооксигеназ синтезируются из холестерина и в количественном отношении из продуктов биотрансформации преобладает холевая кислота. Интересным с точки зрения патобиохимических процессов является то, что при недостатке аскорбиновой кислоты 7 $\alpha$ -гидроксилирование тормозится, что приводит к накоплению холестерина.

Другим продуктом трансформации по второму пути является ХДХК, у которой в структуре у 12-го атома углерода отсутствует  $\alpha$ -ОН-группа. Через стадию эфиров КоА желчные кислоты образуют конъюгаты с глицином или таурином. УДХК является эимером ХДХК

3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановая кислота. При поступлении во внутренние среды организма УДХК также подвергается конъюгированию. Именно пространственное положение гидроксильных фрагментов структуры определяет основные фармакологические эффекты и в терапевтически значимых концентрациях отсутствие токсичности. Указанные желчные кислоты гидрофобны (липофильны), однако конъюгирование с глицином и таурином смещает их гидрофобность в сторону гидрофильности.

Обозначенные структурные особенности существенно влияют на биологические и фармакологические эффекты желчных кислот. Установлено, что субмиллимолярные концентрации ЖК, такие как ДХК или ХДХК, активируют клеточные рецепторы смерти [32, 33], стимулируют p53, EF2-1 и циклин-D1-экспрессию [34], индуцируют окислительные повреждения [35], способствуют транслокации в митохондрии белка Bcl-2, связанного белка X (Bax) [36], как и митохондриальной дисфункции [35, 37]. Ключевым событием митохондриального пути апоптоза является повышение проницаемости наружной мембраны митохондрий (MOMP – Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization). Существенную роль в повышении MOMP играют апоптотические Bcl-2-белки – Bax и Bak. Они встраиваются в наружную мембрану митохондрий и олигомеризуются. При этом, вероятно, нарушается целостность внешней мембраны митохондрий по малоизученному механизму [38]. При повышении MOMP из межмембранного пространства митохондрий в цитозоль высвобождаются растворимые белки, участвующие в апоптозе: цитохром C; прокаспаза-2, прокаспаза-3 и прокаспаза-9; апоптоз-индуцирующий фактор (AIF – apoptosis inducing factor).

С другой стороны, более гидрофильные ЖК, такие как УДХК и ее конъюгат – тауро-УДХК (ТУДХК), препятствуют образованию активных форм кислорода [37], транслокации белка Bax к мембране митохондрий [39], митохондриальной дисфункции [35] и индуцированию апоптоза рецепторами смерти [40, 41], что в итоге ингибирует апоптоз. УДХК способна модулировать убиквитин-протеасомную деградацию белка p53, что является одним из путей защиты гепатоцитов от индуцированной гибели [42]. УДХК и ее конъюгат также известны как активаторы Pro-апоптотических белков, таких как фосфатидилинозитол-3-фосфат (PI3K), серин-треонинкиназа и киназа митоген-активируемого белка [43]. Кроме того, оба проапоптотических белка циклин-D1 и EF2-1 выражено снижают уровень собственной экспрессии при инкубации УДХК или ТУДХК [44, 45] даже в присутствии цитотоксической ДХК [34, 46].

В недавнем исследовании Y.Zhou и соавт. изучены защитные свойства УДХК и установлено, что наиболее вероятными механизмами защиты являются замена более токсичных гидрофобных желчных кислот при физиологических условиях [47]. Более низкие уровни токсичных желчных кислот будут означать меньшую токсичность. Другой возможный механизм цитопротекции заключается в том, что УДХК, которая в терапевтических дозах не повреждает мембраны, связывается с мембранами и образует отрицательно заряженный биослой, отталкивающий токсические формы желчных кислот [47]. А биологические функции и биологические свойства УДХК, вытекающие из их амфифильных свойств, являются следующими [48]:

1. УДХК ингибирует индуцированный ДХК апоптоз посредством модуляции продуцирования митохондриальных трансмембранных потенциальных и реакционноспособных форм кислорода.
2. УДХК ингибирует индуцирование синтазы оксида азота в кишечных эпителиальных клетках человека.
3. Гидрофильная природа УДХК обеспечивает цито-защиту при некровоспалительных заболеваниях печени.
4. УДХК можно применять в качестве иммуномодулирующего агента.

5. УДХК значительно повышает уровень трансаминаз и холестатические ферментативные индексы повреждения печени при хроническом гепатите.
  6. УДХК значительно ингибируют рост *Helicobacter pylori*.
  7. УДХК является наиболее сильнодействующим ингибитором пепсина среди желчных кислот.
  8. Высокий уровень УДХК исключительно сильно ингибирует пролиферацию вируса гепатита С.
  9. УДХК обладает свойствами стабилизации клеточных мембран.
  10. УДХК уменьшает алкогольную жировую инфильтрацию печени.
  11. УДХК обладает сосудорасширяющим действием на системное сосудистое ложе, но не изменяет ни легочную васкулярную функцию, ни сердечные функции.
  12. Синтез желчных кислот из холестерина является одним из двух главных путей для удаления холестерина из организма.
- Серией исследований убедительно доказано гепатопротекторное свойство УДХК в отношении гепатоцитов, в том числе при воздействии желчных кислот с цитотоксическим эффектом, например ДХК. Необходимо отметить, что экзогенное введение УДХК формирует эффект по принципу обратной связи, когда адсорбция вторичных желчных кислот невозможна в силу конкурентного связывания с транспортерами.
- В практике врача часто возникают вопросы на тему, какой препарат более эффективен при лечении того или иного заболевания, а если существуют несколько аналогов одного и того же вещества, например УДХК, то какой из них предпочтительнее для назначения пациенту. В России зарегистрировано более 10 наименований лекарственных препаратов УДХК, каждый из них имеет свой индекс Вышковского. Индекс Вышковского – это опережающий индикатор рынка, позволяющий в режиме реального времени не только оценивать эффективность рекламных акций и прогнозировать изменения объемов продаж лекарственных средств, но и влиять на эти показатели; впервые у маркетологов появилась возможность заглянуть в сознание участников рынка за шаг до момента, когда мнение уже сформировано и что-либо изменить уже практически невозможно [48]. Самый высокий индекс Вышковского много лет имеет препарат Урсосан (производство «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чехия), являясь самой назначаемой УДХК в России. На современном этапе УДХК – легитимный рецептурный лекарственный препарат, а не БАД, который имеет более 30 генериков и включен в фармакопеи практически всех стран.
- Таким образом, препараты УДХК остаются в арсенале средств для лечения патологии гепатобилиарной системы по утвержденным показаниям (стандартам лечения). Продолжаются исследования эффективности и безопасности УДХК при разных патологических состояниях. Данные доказательной медицины на сегодняшний день не дают повода сомневаться в терапевтических возможностях и безопасности УДХК при соблюдении рекомендаций по показаниям, дозированию и длительности терапии.

#### Литература/References

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И., Зурабян С.Э. Биоорганическая химия: учебник. М., 2010. / Tiukavkina N.A., Baukov Ju.I., Zurabian S.E. Bioorganicheskaia khimiia: uchebnik. M., 2010. [in Russian]
2. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432. М., 2008. / Normy fiziologicheskikh potrebnosti v energii i pishchevykh veshchestvakh dlia razlichnykh grupp naseleniia Rossiiskoi Federatsii. Metodicheskie rekomendatsii MR 2.3.1.2432. M., 2008. [in Russian]
3. Fisher AE, Naughton DP. Iron supplements: the quick fix with long-term consequences. J Nutrition 2004; 3 (2).
4. Lagacea TA, Ridgway ND. The role of phospholipids in the biological activity and structure of the endoplasmic reticulum. Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Mol Cell Res 2013; 1833 (Issue 11): 2499–510.
5. Биохимия. Учебник для вузов. Под ред. Е.С.Северина. 2003. / Biokhimiia. Uchebnik dlia vuzov. Pod red. E.S.Severina. 2003. [in Russian]
6. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания: справочник. М.: ДеЛи принт, 2007. / Skurikhin I.M., Tutel'ian V.A. Tablitsy khimicheskogo sostava i kalorinosti rossiiskikh produktov pitaniia: spravochnik. M.: DeLi print, 2007. [in Russian]
7. Кветная А.С., Железова Л.И. Стимулирующее влияние фосфотидилхолина (лецитина) на патогенные свойства. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. 2014; XXI (1): 48–51. / Kvetnaia A.S., Zhelezova L.I. Stimuliruiushchee vliianie fosfotidilkholina (letsitina) na patogennye svoystva. Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P.Pavlova. 2014; XXI (1): 48–51. [in Russian]
8. Takasuga S, Sasaki T. Phosphatidylinositol-3,5-bisphosphate: metabolism and physiological functions. J Biochem 2013; 154 (3): 211–8.
9. Leventis A, Grinstein S. The distribution and function of phosphatidylserine in cellular membranes. Annu Rev Biophys 2010; 39: 407–27.
10. Fruhwirth GO, Loidl A, Hermetter A. Oxidized phospholipids: from molecular properties to disease. Biochim Biophys Acta 2007; 1772: 718–36.
11. Bochkov VN, Oskolkova OV, Birukov KG et al. Generation and biological activities of oxidized phospholipids. J Antioxid Redox Signal 2010; 12 (8): 1009–59.
12. Liu J, Li W, Chen R et al. Circulating biologically active oxidized phospholipids show on-going and increased oxidative stress in older male mice. Redox Biology 2013; p. 110–4.
13. Maciel E, Da Silva RN, Simões C et al. Structural characterization of oxidized glycerophosphatidylserine: evidence of polar head oxidation. J Am Soc Mass Spectrom 2011; 22: 1804–14.
14. Küllenberg D, Taylor LA, Schneider M, Massing U. Health effects of dietary phospholipids. Lipids Health Dis 2012; 11: 3.
15. Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacol Rep 2011; 63 (3): 643–59.
16. Cunnane SC. Problems with essential fatty acids: time for a new paradigm? Progr Lipid Res 2003; 42 (Issue 6): 544–68.
17. Brown JM, Hazen SL. Meta-Organismal Nutrient Metabolism as a Basis of Cardiovascular Disease. Curr Opin Lipidol 2014; 25 (1): 48–53.
18. Trøseid M, Ueland T, Hov JR et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. J Intern Med 2015; 277 (6): 717–26.
19. Nagatomo Y, Tang WH. Intersections Between Microbiome and Heart Failure: Revisiting the Gut Hypothesis. J Card Fail 2015; 21 (12): 973–80.
20. Wang Z, Wilson Tang WH, Jennifer A et al. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. First published online: 4 February 2014. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu002>
21. Lagacea TA, Ridgway ND. The role of phospholipids in the biological activity and structure of the endoplasmic reticulum. Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Mol Cell Res 2013; 1833 (Issue 11): 2499–510.
22. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature 2011; 472 (7341): 57–63.
23. Lazaridis KN, Gores JG, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders. J Hepatol 2001; 35: 134–46.
24. Hofmann AF. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug. Scand J Gastroenterol 1994; 29 (Suppl. 204): 1–15.
25. Paumgartner G. Ursodeoxycholic acid in cholestasis liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. Hepatol 2002; 36: 525–31.
26. Долженко М.Н., Шупика П.Л. Новые аспекты применения урсодезоксихолевой кислоты: взгляд кардиолога. Здоровье Украины. 2008; 15–16: 56–8. / Dolzhenko M.N., Shupika P.L. Novye aspekty primeneniia ursodezoksikholevoi kisloty: vzgliad kardiologa. Zdorov'e Ukrainy. 2008; 15–16: 56–8. [in Russian]
27. Rubin RA, Kowalski TE, Khandelwal M, Malet PF. Ursodiol for hepatobiliary disorders. Ann Intern Med 1994; 121: 207–18.
28. O'Hara SP, Tabibian JH, Splinter PL et al. The dynamic biliary epithelia: Molecules, pathways, and disease. J Hepatology 2013; 58: 575–82.
29. Gamboa A, Tian Ch, Massaad J et al. The Therapeutic Role of Ursodeoxycholic Acid in Digestive Diseases. AGH 2011; 000: (000).
30. Kotb MA. Molecular Mechanisms of Ursodeoxycholic Acid Toxicity & Side Effects: Ursodeoxycholic Acid Freezes Regeneration & Induces Hibernation Mode. Int J Mol Sci 2012; 13: 8882–14.
31. Харченко Н.В. К обсуждению статьи «Молекулярные механизмы токсичности и побочных эффектов урсодезоксихолевой кислоты: замедление регенерации и индукция состояния клеточного покоя». Здоров'я України 21 сторіччя. 2015; 9. / Kharchenko N.V. K obsuzhdenniu stat'i «Molekuliarnye mekhanizmy toksichnosti i pobochnykh effektov ursodezoksikholevoi kisloty: zamedlenie regeneratsii i induktsiia sostoianiiia kletochnogo pokoia». Zdorov'ia Ukraïni 21 storichchia. 2015; 9. [in Russian]
32. Heuman DM. Quantitative estimation of the hydrophilic-hydrophobic balance of mixed bile salt solutions. J Lipid Res 1989; 30: 719–30.
33. Faubion WA, Guicciardi ME, Miyoshi H et al. Toxic bile salts induce rodent hepatocyte apoptosis via direct activation of Fas. J Clin Invest 1999; 103: 137–45.

34. Castro RE, Amaral JD, Solá S et al. Differential regulation of cyclin D1 and cell death by bile acids in primary rat hepatocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: 327–34.
35. Rodrigues CMP, Fan G, Wong PY et al. Ursodeoxycholic acid may inhibit deoxycholic acid-induced apoptosis by modulating mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species production. *Mol Med* 1998; 4: 165–78.
36. Amaral JD, Castro RE, Solá S et al. p53 is a key molecular target of ursodeoxycholic acid in regulating apoptosis. *J Biol Chem* 2007; 282: 34250–9.
37. Rodrigues CM, Fan G, Ma X et al. A novel role for ursodeoxycholic acid in inhibiting apoptosis by modulating mitochondrial membrane perturbation. *J Clin Invest* 1998; 101: 2790–9.
38. Лаврик И.Н. Регуляция апоптоза, индуцируемого через CD95/FAS и другие «рецепторы смерти». *Молекулярная биология*. 2011; 45 (1): 173–9. / Lavrik I.N. Regulatsiia apoptoza, indutsiruemogo cherez CD95/FAS i drugie «retseptory smerti». *Molekuliarnaiia biologiiia*. 2011; 45 (1): 173–9. [in Russian]
39. Rodrigues CMP, Solá S, Sharpe JC et al. Tauroursodeoxycholic acid prevents Bax-induced membrane perturbation and cytochrome C release in isolated mitochondria. *Biochemistry* 2003; 42: 3070–80.
40. Azzaroli F, Mehal W, Soroka CJ et al. Ursodeoxycholic acid diminishes Fas-ligand-induced apoptosis in mouse hepatocytes. *Hepatology* 2002; 36: 49–54.
41. Park IH, Kim MK, Kim SU. Ursodeoxycholic acid prevents apoptosis of mouse sensory neurons induced by cisplatin by reducing P53 accumulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 77: 1025–30.
42. Amaral JD, Castro RE, Solá S et al. Ursodeoxycholic acid modulates the ubiquitin-proteasome degradation pathway of p53. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 400: 649–54.
43. Azzaroli F, Mehal W, Soroka CJ et al. Ursodeoxycholic acid diminishes Fas-ligand-induced apoptosis in mouse hepatocytes. *Hepatology* 2002; 36: 49–54.
44. Solá S, Castro RE, Kren BT et al. Modulation of nuclear steroid receptors by ursodeoxycholic acid inhibits TGF- $\beta$ 1-induced E2F-1/p53-mediated apoptosis of rat hepatocytes. *Biochemistry* 2004; 43: 8429–38.
45. Solá S, Ma X, Castro RE et al. Ursodeoxycholic acid modulates E2F-1 and p53 expression through a caspase-independent mechanism in transforming growth factor  $\beta$ 1-induced apoptosis of rat hepatocytes. *J Biol Chem* 2003; 278: 48831–8.
46. Mello-Vieira J, Sousa T, Coutinho A et al. Cytotoxic bile acids, but not cytoprotective species, inhibit the ordering effect of cholesterol in model membranes at physiologically active concentrations. *Biochimica et Biophysica Acta* 2013; 1828: 2152–63.
47. Zhou Y, Doyen R, Lichtenberger LM. The role of membrane cholesterol in determining bile acid cytotoxicity and cytoprotection of ursodeoxycholic acid. *Biochimica et Biophysica Acta* 2009; 1788: 507–13.
48. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Урсодезоксихолевая кислота вчера и сегодня. *Терапевт.* 2012; 7: 23–33. / Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S. Ursodezoksikholevaia kislota vchera i segodnia. *Terapevt.* 2012; 7: 23–33. [in Russian]

**Сведения об авторах**

**Плотникова Екатерина Юрьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. подготовки врачей первичного звена здравоохранения, рук. курса клин. гастроэнтерологии ГБОУ ВПО КемГМА. E-mail: eka-pl@rambler.ru  
**Сухих Андрей Сергеевич** – канд. мед. наук, доц. центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО КемГМА. E-mail: suhikh\_as@list.ru