

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВА КИСЛОТА: СУЧАСНІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ МОЖЛИВОСТІ ТА ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ

Переклала й адаптувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Урсодезоксихолева кислота (УДХК) є природним стероїдом, що міститься в жовчі ведмедів і має важливе терапевтичне значення. Завдяки унікальному молекулярному скелету УДХК має широкий спектр біологічної активності, специфічні мішені та низьку токсичність. Вона вважається потужним материнським структурним ядром, яке привертає дедалі більше уваги дослідників і знову стає в центрі наукових інтересів.

ВЕДМЕЖА ЖОВЧ ЯК ПРИРОДНИЙ РЕСУРС ТРАДИЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ

Лікарська цінність тварин як природного ресурсу є незаперечною. Зокрема, засоби, отримані з тваринної сировини, становлять важливу складову традиційної китайської медицини. Сучасні дослідження демонструють, що ведмежа жовч проявляє протизапальні, антиапоптічні, антиоксидантні та протипухлинні властивості, а також є ефективною при лікуванні різних захворювань печінки. Сьогодні її застосовують у педіатрії, гінекології, внутрішній медицині та хірургії.

Основу ведмежої жовчі становлять жовчні кислоти, амінокислоти, білки, жовчні пігменти, мінеральні елементи тощо. Найважливішою активною частиною є жовчні кислоти, основними з яких є УДХК, тауроурсодезоксихолева кислота (ТУДХ), таурохенодезоксихолева кислота (ТХДХК),

хенодезоксихолева кислота (ХДХК), тауродезоксихолева кислота (ТДХК), тауролітохолева кислота (ТЛХК), холева кислота (ХК), таурохолева кислота (ТХК) (рис. 1). У натуральній ведмежій жовчі основні жовчні кислоти присутні в таких кількісних співвідношеннях: ТУДХК – 51,25±11,38%, ТХДХК – 25,45±8,63%, УДХК – 18,17±0,80%, ХДХК – 15,17±0,42%.

Оскільки жовчні кислоти є головними компонентами, що забезпечують фармакологічну активність ведмежої жовчі, їхній кількісний склад є ключовим чинником під час сучасного створення або модифікації препаратів на її основі.

УДХК: СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ, МЕХАНІЗМИ ДІЇ ТА КЛІНІЧНА ЦІННІСТЬ

УДХК – гідрофільна природна жовчна кислота (3 α ,7 β -дигідрокси-5 β -холестан-24-кислота), вперше виявлена в жовчі білого ведмеда 1920 року.

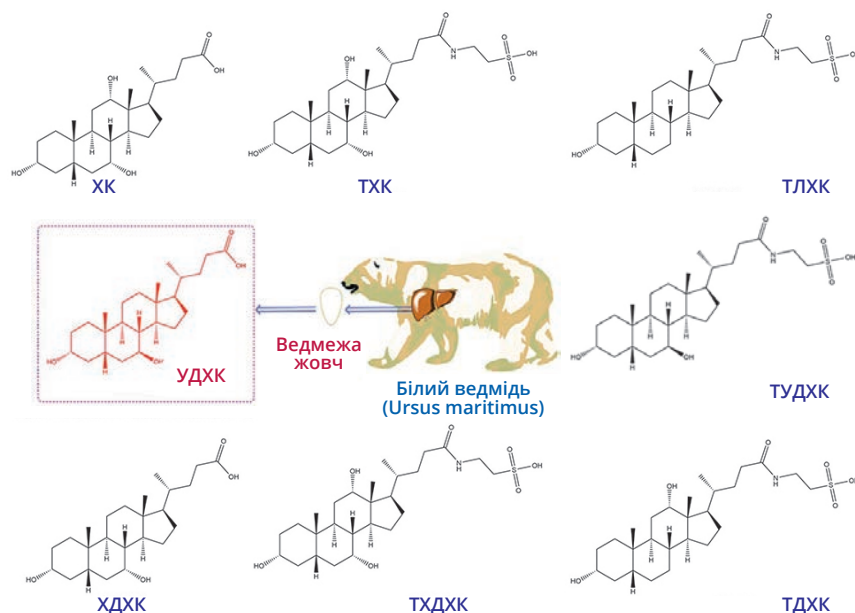


Рис. 1. Хімічна структура жовчних кислот у ведмежій жовчі

Біфункціональна будова (жорстке стероїдне ядро та гнучкий бічний ланцюг) поєднує збереження біологічної активності з високим потенціалом хімічної модифікації.

Стероїдне ядро УДХК з 3 α - та 7 β -гідроксильними групами забезпечує утворення водневих зв'язків з рецепторами жовчних кислот, що регулює секрецію жовчі, забезпечує протизапальну дію. Функціональні гідроксильні та карбоксильні групи дають змогу проводити естерифікацію чи амідування, змінюючи ліпофільність і фармакокінетику й додаючи цільові фрагменти. Як ендогенна молекула, УДХК характеризується низькою токсичністю та передбачуваним метаболізмом.

Фармакологічно УДХК проявляє протизапальні й антиапоптичні властивості, має доведену довготривалу безпеку й ефективність у разі первинного біліарного холангіту (ПБХ) та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП).

Із клінічного погляду УДХК є препаратом першої лінії для лікування ПБХ, а також застосовується при різних гепатобіліарних патологіях, як-от первинний склерозивний холангіт і внутрішньопечінковий холестаза вагітних.

За більш ніж століття досліджень УДХК довела свою багатофункціональність: вона ефективно розчиняє жовчні камені та лікує широкий спектр гепатобіліарних порушень, включно з холестазом, холестатичним панкреатитом, ПБХ (раніше – первинний біліарний цироз), неалкогольним гепатитом, медикаментозним гепатитом і колітом. Вона також чинить імуномодулювальну дію, знижує рівні ліпідів, виявляє гіпоглікемічний ефект, а також має кардіопротекторну, протизапальну, протипухлинну та нейропротекторну активність.

Клінічно УДХК отримала схвалення Управління США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) як оригінальний препарат для лікування первинного біліарного цирозу 1997 року й нині широко використовується. Крім гепатобіліарних патологій, у країнах Європейського Союзу УДХК схвалена для допоміжної терапії панкреатичної недостатності в пацієнтів з кістозним фіброзом, оскільки вона регулює властивості слизу, зменшує обструкцію панкреатичних проток і сприяє покращенню травлення та всмоктування. Додатково показано, що вона знижує частоту інфікування й тяжкість перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19).

Біосинтез УДХК – екологічна масштабована альтернатива дефіцитній тваринній сировині. Структурна модифікація (через карбоксильну та гідроксильні групи) стала важливим напрямом медичної хімії: похідні УДХК демонструють антибактеріальні, протипухлинні, протизапальні, гіпохолестеринемічні, гепатопротекторні, гіполіпідемічні ефекти тощо.

Отже, УДХК має сприятливий профіль безпеки та високий потенціал для створення нових цільових молекул. Завдяки унікальній молекулярній структурі вона демонструє широкий спектр біологічної активності, високу селективність дії та сприятливий токсикологічний профіль, що робить її перспективною базовою платформою для синтезу нових лікарських сполук. Зазначені властивості привертають дедалі більшу увагу дослідників і підтримують провідні позиції УДХК у сучасних наукових дослідженнях.

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ УДХК

□ *Захист печінки та жовчного міхура*

УДХК проявляє численні гепатопротекторні властивості шляхом зміни складу жовчних кислот: зменшує кількість токсичних гідрофобних кислот і водночас підвищує рівень нетоксичних гідрофільних. Вона також посилює жовчовиділення та демонструє цитопротекторну, антиапоптотичну й імунорегуляторну дії (рис. 2). Лікування УДХК здатне значно покращувати порушені показники функції печінки при різних холестатичних станах, включно з первинним склерозивним холангітом, внутрішньопечінковим холестазом вагітних, хворобами печінки, пов'язаними з муковісцидозом, реакцією «трансплантат проти господаря» з ураженням печінки, холестазом, індукованим парентеральним харчуванням, а також деякими дитячими холестатичними розладами.

МАСХП – найпоширеніше хронічне ураження печінки, що може прогресувати до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). УДХК покращує гістологічні та біохімічні показники НАСГ і чинить синергічний гепатопротекторний ефект у поєднанні з вітаміном Е, зменшуючи стеатоз, запалення й інсуліно-резистентність.

□ *Гіполіпідемічна активність*

Останніми роками УДХК стала ефективним базовим терапевтичним засобом для профілактики та лікування гіперліпідемії. Клінічні дослідження показують, що УДХК може істотно знижувати рівні холестерину, тригліцеридів (ТГ) і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), сприяти підвищенню рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), водночас пригнічуючи накопичення внутрішньопечінкового жиру та покращуючи функцію печінки. Вона також стабілізує мембрани гепатоцитів і пригнічує вироблення цитокінів мононуклеарними клітинами.

УДХК чинить подвійний гепатопротекторний і ліпомодулювальний ефект: захищає гепатоцити, посилює печінковий метаболізм і транспорт

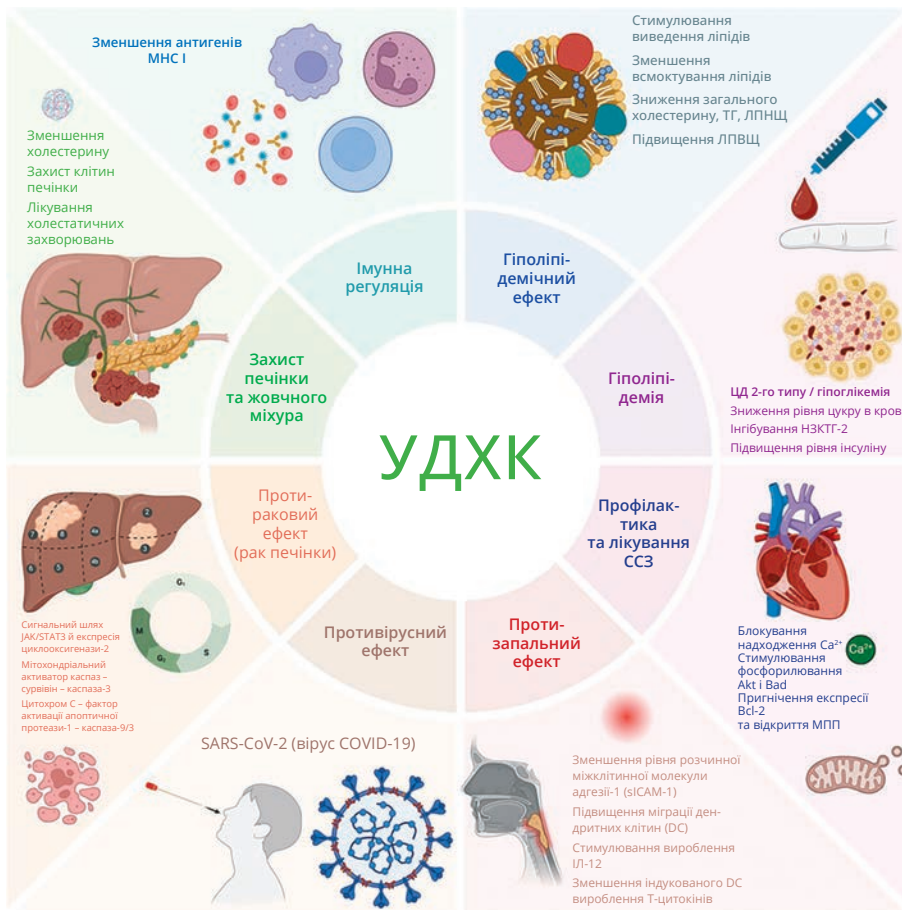


Рис. 2. Біологічна активність УДХК

ліпідів, а також знижує рівні ліпідів у крові шляхом збільшення їх екскреції й обмеження всмоктування.

Гіпоглікемічна активність

УДХК знижує рівень глюкози в крові в щурів, пригнічуючи надмірну експресію натрієзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) і відновлюючи активність каталази та глутатіонпероксидази, які протидіють оксидативному стресу. Крім того, встановлено, що УДХК покращує морфологію й функцію β-клітин підшлункової залози, підвищуючи рівень інсуліну в сироватці крові тварин з експериментально індукованим цукровим діабетом (ЦД). Вона також нейтралізує оксид азоту (NO) та кисневі вільні радикали, згенеровані стрептозотоцином (STZ), запобігає апоптозу β-клітин і знижує рівень глікемії.

Отже, УДХК ефективно усуває STZ-індуковані NO та вільні радикали, перешкоджаючи загибелі β-клітин і нормалізуючи концентрацію глюкози в крові.

Імуномодульовальна активність

УДХК має виражений імунорегуляторний потенціал: пригнічує секрецію інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), ІЛ-4 й інтерферону-γ (IFN-γ) активованими Т-клітинами, а також зменшує вироблення антитіл В-клітинами.

Вона індукує транслокацію глюкокортикоїдного рецептора в ядро, знижує експресію молекул головного комплексу гістосумісності класу II (МНС II) та класу I (МНС I) і послаблює вироблення IFN-γ незалежно від ІЛ-12/18, що запобігає імуноопосередкованому ушкодженню печінкових тканин.

Кардіопротекторна дія

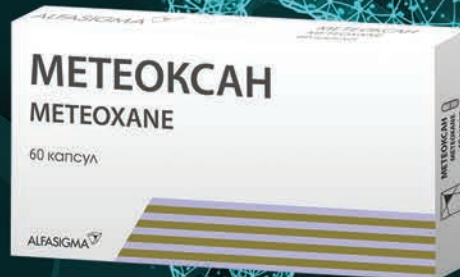
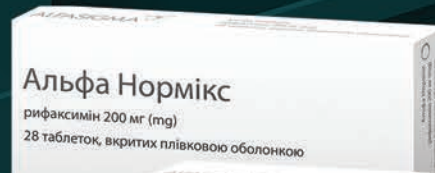
УДХК виявляє перспективний потенціал у профілактиці серцево-судинних захворювань (ССЗ). Її дія пов'язана з блокуванням надмірного входження кальцію до кардіоміоцитів і регуляцією проникності мітохондріальної перехідної пори (МПП). У моделях ішемії-реперфузії УДХК стимулювала фосфорилування протеїнкінази В (Akt) і Bcl-2-асоційованого промотора смерті клітини (Bad), запобігала мітохондріальній транслокації фосфорильованого Bad, зменшувала експресію антиапоптичного білка лімфоми В-клітин типу 2 (Bcl-2), відкриття МПП і вивільнення цитохрому С. Сукупність цих ефектів обмежувала апоптоз кардіоміоцитів.

Противірусна активність

При виразковому коліті УДХК проявляє проти-запальні та цитопротекторні властивості, зменшує тяжкість перебігу хвороби й покращує результати

**ОДИН ІНСТРУМЕНТ —
БЕЗЛІЧ МОЖЛИВОСТЕЙ
для відновлення балансу
кишкової мікробіоти¹**

**ПОДВІЙНА СИЛА
для ШВИДКОГО²
УСУНЕННЯ СПАЗМУ,
БОЛЮ ТА ЗДУТТЯ**



**ОБГРУНТОВАНИЙ ВИБІР У ЛІКУВАННІ
ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ³⁻⁶**

1. Ponziani FR, Gasbarrini A, et al. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol* 2017; 23(25): 4491-4499. 2. Sang Heon Lee, Sam Ryong Jee. Effect of antispasmodic agents for the treatment of irritable bowel syndrome. *J Korean Med Assoc* 2018 July; 61(7):428-434. 3. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017 Jul; 67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. 4. Simental-Mendia M, A, Simental-Mendia LE. 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. 5. Lu L, Chinese Society of Hepatology and Chinese Medical Association. Guidelines for the Management of Cholestatic Liver Diseases (2021). *J Clin Transl Hepatol*. 2022 Aug 26;10(4):757-769. doi: 10.14218/CTH.2022.00147. Epub 2022 Apr 29. PMID: 36062287; PMCID: PMC9396310. 6. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Урсолізин. Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Категорія відпуску: за рецептом АЛЬФА НОРМІКС (Alfa Normix) Р.П. UA/9360/01/01; КСИФАКСАН (Xifaxan) Р.П. UA/19008/01/01. Категорія відпуску: без рецепту МЕТЕОКСАН (METEOXANE) Р.П. UA/11345/01/01. Виробник: Альфасігма С.п.А./Alfasigma S.p.A. Каталент Італія С.п.А./Catalent Italy S.p.A. Місцезнаходження: Віа Енріко Фермі 1, Аллано (Пескара), Італія / Via Enrico Fermi 1, 65020 Allano (Pescaia), Italy. Категорія відпуску: за рецептом УРСОЛІЗИН (URSOLISIN) Р.П. UA/8078/01/02. Виробник: АБЦ Фармасьютіка С.п.А. / ABC Farmaceutici S.p.A. Місцезнаходження: Віа Кантоне Моретті, 29, Івреа 10015, Італія.

Інформаційний матеріал призначений для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Інформація з безпеки лікарського засобу або виробу медичного призначення (виникнення побічної реакції, відсутності ефективності та ін.), просимо повідомити у Відділ фармаконагляду ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ» за тел.: +38 098 959 28 68, або за електронною адресою: safety@sona-pharmexim.com. Скарги на якість лікарського засобу, або виробу медичного призначення просимо повідомити ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ» за тел.: +38 (044) 359 01 09. Офіційний дистрибутор AESCULAPIUS, ALFASIGMA в Україні ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ», 03038, м. Київ, вул. Миколи Грінченка, 2/1, тел.: +38 (044) 359-01-09



лікування. Комбінація УДХК з біфідобактеріями в моделях виразкового коліту сприяла нормалізації мікробіоти, зниженню рівнів ІЛ-10 і toll-подібного рецептора-4 (TLR4), а також зменшенню вираженості симптомів. За певних умов УДХК утворює надмолекулярні структури з берберином, що посилює її терапевтичний ефект: такі комплекси зменшували втрату маси тіла, запалення в товстій кишці та рівні фактора некрозу пухлин- α й ІЛ-6, істотно знижуючи інфільтрацію нейтрофілів у слизовій оболонці.

□ Протиракова активність

УДХК демонструє багатопрофільний протипухлинний потенціал, пригнічуючи ріст злоякісних клітин різного походження (шлунка, печінки, яєчників, простати, підшлункової залози, колоректального раку та лейкоцитів). Її дія пов'язана з модуляцією ключових онкогенних сигнальних шляхів і регуляцією апоптозу й автофагії. УДХК також проявляє синергію з хіміотерапевтичними агентами, зокрема посилює апоптоз, індукований SN-38 (активним метаболітом іринотекану), шляхом підсилення пошкодження ДНК у ракових клітинах.

□ Протівірусна активність

У контексті COVID-19 встановлено: УДХК здатна пригнічувати сигнальний шлях FXR, що знижує експресію ACE2 – рецептора, через який коронавірус SARS-CoV-2 проникає в клітину. Це «закриває» основний вхідний канал вірусу та зменшує його інфекційність на ранніх етапах. Клінічні спостереження показали, що пацієнти з хронічними хворобами печінки, які приймали УДХК під час інфікування COVID-19, мали нижчі рівні госпіталізації, рідше потребували інтенсивної терапії та мали меншу смертність порівняно з тими, хто не отримував УДХК.

СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ У СТВОРЕННІ ПОХІДНИХ УДХК

Похідні УДХК активно досліджуються завдяки їхній здатності впливати на метаболічні, запальні

й ендокринні механізми. УДХК знижує насичення жовчі холестерином, обмежує його кишкове всмоктування та секрецію печінкою, що визначає її ефективність у терапії холестеринових каменів і метаболічних порушень.

УДХК та її похідні взаємодіють з рецепторами, які регулюють метаболізм ліпідів і глюкози. Це робить їх перспективними кандидатами для лікування метаболічного синдрому та ЦД 2-го типу.

Для покращення розчинності й підвищення органоспецифічності розроблено галактозильні проліки УДХК, спрямовані на терапію стеатогепатиту, ожиріння та ЦД 2-го типу, де інсулінорезистентність і хронічне запалення є ключовими патогенетичними факторами. Такі модифікації дають змогу подолати низьку розчинність нативної УДХК у шлунково-кишковому середовищі та підвищити її фармакологічну активність.

Завдяки високій спорідненості до печінкової тканини УДХК також слугує ефективною платформою для створення нових гепатопротекторів. Окрім цього, вона є універсальним «молекулярним каркасом»: станом на тепер розроблено 27 структурних похідних, що демонструють підвищену біологічну активність і значний потенціал для подальшої оптимізації в терапії метаболічних і гепатобіліарних захворювань.

ВИСНОВКИ

УДХК є добре вивченою терапевтичною молекулою із широким спектром дії, що включає гепатопротекторну, протизапальну, імуномодулювальну, гіпоглікемічну, метаболічну, протипухлинну та протівірусну активність.

Завдяки структурній модифікованості УДХК слугує ефективним молекулярним каркасом для створення нових лікарських сполук.

УДХК – перспективна хімічна структура для розроблення інноваційних терапевтичних засобів, який відкриває широкі можливості для трансляції в клінічну практику та впровадження в персоніфіковану медицину.

Література

Li P., Wang J., Hao H., et al. *Advances in pharmacological activities, biosynthesis, and structural modification of ursodeoxycholic acid (UDCA): a review. Drug Des. Devel. Ther.* 2025; 19: 10775-10810. doi: 10.2147/DDDT.S557300.