

Новые перспективы в лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Скопление липидов в гепатоцитах – отличительная черта НАЖБП. Ученые показали, что их композиция и деградация нарушены при данном заболевании. Серьезную роль в этом процессе играет аутофагия, при стеатозе ее эффективность снижена на 70%. Урсодезоксихолевая кислота активирует аутофагию, что способствует уменьшению стеатоза и нормальному гомеостазу печеночной клетки.

НАЖБП представлена спектром фенотипов: стеатоз, стеатогепатит и цирроз печени с риском развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Статистические данные говорят о том, что у каждого пятого-третьего пациента (25-33% лиц с НАЖБП) стеатоз прогрессирует в стеатогепатит; цирроз печени формируется у 5–15% пациентов; печеночная недостаточность развивается в 38% случаев через 7-10 лет от момента диагностики НАЖБП, а риск развития ГЦР составляет 2-5% [1]. Важный аспект проблемы в том, что НАЖБП это мультисистемное заболевание с вовлечением в патологический процесс не только печени, но и сердечно-сосудистой, эндокринной систем, почек.

Такое гетерогенное заболевание сложно прогнозировать и сложно лечить. Радует, что постоянно появляются новые данные о патогенезе НАЖБП, что, соответственно, открывает новые возможности терапии этого заболевания.

Недавно ученые показали, что липидные капли в гепатоцитах – «визитная карточка» НАЖБП - представляют собой динамичные и метаболически активные органеллы, состоящие из гидрофобных триглицеридов (ТГ) и эфиров холестерина, покрытых фосфолипидным монослоем. Накопление липидных капель в печени считается адаптивным ответом на повышенный приток свободных жирных кислот (ЖК) из пищи, жировой ткани и вследствие липогенеза *de novo* в гепатоцитах.

В норме ЖК, попав в клетку, направляются в эндоплазматический ретикулум, где превращаются в нейтральные жиры: ТГ и эфиры холестерина. Далее они либо выводятся из клетки в виде липопротеинов очень низкой плотности, либо остаются в клетке в качестве липидных капель. Этот метаболический процесс регулируется транскрипционными факторами (инсулин-чувствительный белок 1, связывающий регуляторный элемент стерола - SREBP1 и другими), которые усиливают экспрессию соответствующих генов. Избыточное поступление ЖК нарушает их собственный метаболизм (эстерификацию), приводит к изменению конфигурации мембранного слоя липидных капель и еще более затрудняет их контакт с соответствующими ферментами, что способствует окислительному стрессу, стрессу эндоплазматического ретикулума, воспалению и фиброзу [2].

Липидные капли выполняют очень важные функции при НАЖБП. Они защищают печеночные клетки от цитотоксических ЖК. Если клетка, напротив, нуждается в ЖК в рамках своего метаболизма, то липолиз нейтральных жиров удовлетворяет эту потребность. В регуляции этих процессов участвует аутофагия – механизм, ответственный за нормальный клеточный гомеостаз. Роль аутофагии заключается в доставке клеточного материала, как собственного, так и чужеродного, в лизосомы для его деградации. После лизосомной деградации клеточный материал перерабатывается в строительные блоки и транспортируется обратно в цитоплазму для дальнейшего использования.

Недавние исследования демонстрируют молекулярные механизмы взаимодействия между аутофагией и апоптозом через белки Bcl-2, Bcl-xL, Beclin 1 [2].

Beclin1 регулирует аутофагию и может способствовать выживанию клетки в условиях стресса. Комплекс белков Bcl-2/Beclin1 может предотвращать нефизиологические уровни аутофагии, которые способствуют гибели клеток. Важную роль в этом процессе играют внутриклеточные мессенджеры, в частности, ион кальция Ca²⁺, он регулирует множество физиологических и патологических функций, включая аутофагию. Ca²⁺-индуцированная аутофагия реализуется через сигнальный путь, включающий CaMKK-β (Calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase β - кальций/кальмодулин-зависимая протеинкиназа киназа β), AMPK (AMP-activated protein kinase – АМФ-активируемая протеинкиназа) и mTOR (мишень рапамицина для млекопитающих). Клеточный стресс, в частности, стеатоз – накопление в гепатоците триглицеридов и свободных жирных кислот, нарушает работу этих сложных механизмов.

Стеатоз печени и метаболический синдром ассоциированы с низким уровнем АТФ в гепатоцитах и повышенным оборотом нуклеотидов, что приводит к значительному образованию аденозинмонофосфата (АМФ) – производного АТФ. При увеличении содержания в клетке АМФ активируется протеинкиназа, участвующая в энергетическом балансе гепатоцита –АМПК. На сегодняшний день доказано, что ее активность снижена при стеатозе печени, а полное подавление активности данного фермента ассоциировано с накоплением жира в гепатоците.

В исследованиях было показано, что агонисты АМПК обладают защитным действием при стеатозе печени [2-8].

УДХК участвует в энергетическом балансе гепатоцита и действует именно через АМПК, способствуя ее активации через комплекс Bcl-2/Beclin-1 и Bcl-2/Bax и частично препятствуя соединению АМПК с ее селективным ингибитором, который носит название Compound C (дорсоморфин). Таким образом УДХК модулирует аутофагию за счет активации АМПК и препятствует апоптозу, что дает возможность гепатоциту избавиться от избытка жирных кислот и предотвратить его гибель [2-8].

Желчные кислоты реализуют свою функциональную активность через фарнезоидный ядерный X рецептор (FXR) и мембранный белок GPBAR1. УДХК служит лигандом GPBAR1 (G protein-coupled bile acid receptor 1), еще его называют TGR5 – мембранный белок желчных кислот, участвующий в метаболизме липидов, глюкозы и энергетическом обмене. Активация TGR5 уменьшает стеатоз печени, улучшает метаболизм глюкозы и снижает активность макрофагов, так влияя на воспаление [6]. В исследованиях последних лет было показано, что УДХК, как лиганд TGR5, уменьшает стеатоз печени.

В исследовании 2022 года [8] анализировалась эффективность УДХК в лечении животной модели НАЖБП. Было доказано, что УДХК способствует профилактике как стеатоза, так и фиброза. УДХК способствовала уменьшению липогенеза в печени, повышала чувствительность тканей к инсулину. Введение УДХК *in vivo* восстанавливает синтез желчных кислот и способствует сдвигу в сторону тех их видов, которые служат агонистами GPBAR1.

Таким образом, в настоящее время мы имеем четко описанный и доказанный механизм УДХК, который приводит к уменьшению стеатоза как в экспериментальных моделях, так и в клинических исследованиях. Многочисленные полезные свойства УДХК как гепатотропные (уменьшение стеатоза, воспаления и фиброза), так и системные свойства (гиполипидемический, антиатерогенный, антиканцерогенный и т.д.) делают

очевидной необходимости ее применения в лечении такого мультисистемного заболевания, как НАЖБП

Все знают, что академик Ивашкин В. Т. отлично ориентируется в фундаментальных науках. Нас очень интересовало его мнение о последних открытиях в патогенезе НАЖБП и роли УДХК в лечении данного заболевания. Владимир Трофимович вспомнил о частых вопросах о механизме действия Урсосана в аспекте уменьшения стеатоза печени, как это было четко продемонстрировано в международном мультицентровом клиническом исследовании УСПЕХ. Владимир Трофимович говорит: «Нас все время спрашивали: что именно он делает, как вы объясняете этот эффект уменьшения стеатоза? Теперь мы четко знаем, что он стимулирует фермент АМРК и служит агонистом TGR5. Молекула УДХК активно изучается как на экспериментальном, так и клиническом уровне. В 2020 и 2022 гг. появилось два новых мета-анализа об эффективности УДХК при НАЖБП. В России УДХК популярна среди врачей и занимает свое лидирующее и достойное место в клинических рекомендациях по лечению взрослых пациентов с НАЖБП. Я уверен, что впереди у нас еще много полезных открытий по действию этой молекулы».

1. Goh, G.BB., McCullough, A.J. Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* **61**, 1226–1233 (2016). <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4095-4>
2. Scorletti E, Carr RM. A new perspective on NAFLD: Focusing on lipid droplets. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):934-945. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.009. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34793866.
3. Ferré P, Foufelle F. SREBP-1c transcription factor and lipid homeostasis: clinical perspective. *Horm Res.* 2007;68(2):72-82. doi: 10.1159/000100426. Epub 2007 Mar 5. PMID: 17344645.
4. Miserez AR, Muller PY, Barella L, Barella S, Staehelin HB, Leitersdorf E, Kark JD, Friedlander Y. Sterol-regulatory element-binding protein (SREBP)-2 contributes to polygenic hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 2002 Sep;164(1):15-26. doi: 10.1016/s0021-9150(01)00762-6. Erratum in: *Atherosclerosis.* 2003 Jun;167(2):371. PMID: 12119189.
5. Iizuka K, Takao K, Yabe D. ChREBP-Mediated Regulation of Lipid Metabolism: Involvement of the Gut Microbiota, Liver, and Adipose Tissue. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Dec 3;11:587189. doi: 10.3389/fendo.2020.587189. PMID: 33343508; PMCID: PMC7744659.
6. Pols TW, Noriega LG, Nomura M, Auwerx J, Schoonjans K. The bile acid membrane receptor TGR5: a valuable metabolic target. *Dig Dis.* 2011;29(1):37-44. doi: 10.1159/000324126. Epub 2011 Jun 17. PMID: 21691102; PMCID: PMC3128138.
7. Carino A, Biagioli M, Marchianò S, Fiorucci C, Zampella A, Monti MC, Scarpelli P, Ricci P, Distrutti E, Fiorucci S. Ursodeoxycholic acid is a GPBAR1 agonist and resets liver/intestinal FXR signaling in a model of diet-induced dysbiosis and NASH. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2019 Oct;1864(10):1422-1437. doi: 10.1016/j.bbalip.2019.07.006. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31325638.
8. Marchianò S, Biagioli M, Roselli R, Zampella A, Di Giorgio C, Bordoni M, Bellini R, Urbani G, Morretta E, Monti MC, Distrutti E, Fiorucci S. Beneficial effects of UDCA and norUDCA in a rodent model of steatosis are linked to modulation of GPBAR1/FXR signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2022 Nov;1867(11):159218. doi: 10.1016/j.bbalip.2022.159218. Epub 2022 Aug 18. PMID: 35985473.