

Известный и неизвестный гимекромон

Е.Ю. Плотникова✉

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Аннотация

Гимекромон (4-MU) является признанным средством, применяемым в настоящее время в клинической практике. С 1960 г. гимекромон используют во многих странах как холеретик и холеспазмолитик, это одобренный для применения у людей при патологии билиарного тракта препарат. В обзоре представлены как традиционные европейские и отечественные исследования селективного спазмолитического и желчегонного свойств гимекромона, благодаря которым гимекромон является препаратом выбора для лечения заболеваний желчевыводящих путей, так и новые фундаментальные и клинические исследования многочисленных плейотропных эффектов 4-MU, связанных с ингибированием гиалуроновой кислоты и многими другими свойствами этой интересной молекулы. К ним относятся антибактериальные, противовирусные и неспецифические противовоспалительные эффекты. Продемонстрированы положительные результаты при нарушениях углеводного и липидного обменах, при аутоиммунных заболеваниях, болезнях печени, сердца, почек. Представлены многочисленные исследования in vitro и in vivo при раках поджелудочной железы, предстательной железы, кожи, пищевода, молочной железы, печени, яичников, костей, при метастатических поражениях, лейкемии, аутоиммунных и воспалительных заболеваниях. Показано назначение гимекромона не только в качестве холеретика и холеспазмолитика, но и как холесептика при холангитах, хронических холециститах, в том числе при описторхозе, что не противоречит его инструкции. На отечественном фармацевтическом рынке представлен препарат с гимекрономом – Одекромон® (таблетки 200 мг), который «пришел» на смену оригинальному препарату и является его полноценным генериком.

Ключевые слова: гимекромон, холеретик, холеспазмолитик, дисфункция желчевыводящих путей, желчнокаменная болезнь, постхолецистэктомический синдром, гиалуроновая кислота

Для цитирования: Плотникова Е.Ю. Известный и неизвестный гимекромон. Consilium Medicum. 2024;26(5):324–330.

DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202877

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Known and unknown hymecromone: A review

Ekaterina Yu. Plotnikova✉

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Abstract

Hymecromone (4-MU) is a recognized agent currently used in clinical practice. Since 1960, hymecromone has been used in many countries as a choleric and cholelitholytic, a drug approved for use in humans with biliary tract disorders. The review presents both traditional European and Russian studies of the selective antispasmodic and choleric properties of hymecromone, due to which hymecromone is the drug of choice for the treatment of biliary tract diseases, as well as new fundamental and clinical studies of numerous pleiotropic effects of 4-MU associated with inhibition of hyaluronic acid and many other properties of this exciting molecule. These include antibacterial, antiviral, and nonspecific anti-inflammatory effects. Positive results have been demonstrated in carbohydrate and lipid metabolism disorders, autoimmune diseases, as well as liver, heart, and kidney diseases. Numerous in vitro and in vivo studies have been presented in pancreatic, prostate, skin, esophagus, breast, liver, ovary, bone cancers, metastatic lesions, leukemia, autoimmune and inflammatory diseases. Hymecromone is indicated not only as a choleric and cholelitholytic but also as a cholelitholytic in cholangitis and chronic cholecystitis, including opisthorchiasis, which does not disagree with its label. Odecromone® (hymecromone, tablets 200 mg) is available on the Russian market; it replaced the originator drug and is its fully equivalent generic.

Keywords: hymecromone, choleric, cholelitholytic, biliary tract dysfunction, gallstone disease, postcholecystectomy syndrome, hyaluronic acid

For citation: Plotnikova EYu. Known and unknown hymecromone: A review. Consilium Medicum. 2024;26(5):324–330.

DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202877

Введение

Гимекромон (4-MU) является признанным средством, применяемым в настоящее время в клинической практике. Его используют во многих странах как холеретик и холеспазмолитик. Несмотря на то что гимекромон является производным кумарина, он не обладает антикоагулянтными свойствами. С 1960 г. гимекромон является одобренным препаратом для применения у людей при дискинезии желчевыводящих путей – ДЖВП (первоначальная справочная дата Европейского союза 27.07.1960). В России препарат выпускают в виде таблеток с рекомендованной дозой 200–400 мг 3 раза в сутки. В Европе режим дозирования для взрослых превышает рекомендованные в России дозы и составляет до 800 мг 3 раза в сутки внутрь с разрешенной максимальной суточной дозой 2400 мг/сут. Гимекромон, или ги-

доксиметилкумарин, имеет химическую формулу $C_{10}H_8O_3$ и множество синонимов (Im94; 4-MU; Eurogae; Medilla; Bilcolic; Bilicant; Coumarin 4; Hymecromon; Cantabilin; Hymecromone; Imechromone; 4-Methylumbelliferone; 4-Methylumbelliferone; Beta-methylumbelliferone; 4-Methyl-7-hydroxycoumarin; 7-Hydroxy-4-methylcoumarin; 7-hydroxy-4-methylbenzopyrone; 7-hydroxy-4-methyl-2-oxo-3-chromene; 7-hydroxy-4-methyl-2h-1-benzopyran-2-on; 7-hydroxy-4-methyl-2h-1-benzopyren-2-on; 7-Hydroxy-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-one; 2H-1-Benzopyran-2-one, 7-hydroxy-4-methyl; 7-hydroxy-4-methyl-2,h-1-benzo-pyran-2-one; 2H-1-Benzopyran, 7-hydroxy-4-methyl-2-oxo; 2H-1-Benzopyren-2-one, 7-hydroxy-4-methyl) [1]. Обзор сделан с помощью поиска основных синонимов, а не только международного непатентованного названия.

Информация об авторе / Information about the author

✉ Плотникова Екатерина Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии, постдипломной подготовки врачей и сестринского дела, рук. курса клинической гастроэнтерологии ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: eka-pl@rambler.ru

✉ Ekaterina Yu. Plotnikova – D. Sci. (Med.), Kemerovo State Medical University. E-mail: eka-pl@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6150-1808

Клиническая фармакология гимекромона

Гимекромон интенсивно метаболизируется, <1% принятой дозы выводится с мочой в неизменном виде. Метаболизм препарата происходит в печени путем конъюгации либо с глюкуроновой кислотой до 4-метилумбеллиферил-глюкуронида (4-MUG), либо с сульфатом до 4-метилумбеллиферилсульфата (4-MUS). Глюкуронид является преобладающим метаболитом, на который приходится более 90% его метаболизма, он более гидрофильный и выводится с желчью и мочой. Выведенный с желчью 4-MUG подвергается дальнейшей энтерогепатической рециркуляции с реабсорбцией из кишечника и окончательно выводится с мочой через почки. Это подтверждается фармакокинетическим исследованием, проведенным со здоровыми добровольцами, в котором 93% однократной внутривенной дозы гимекромона выводилось в виде метаболита 4-MUG с мочой [2]. Биодоступность при пероральном приеме, оцененная по относительным площадям под кривыми зависимости концентрации гимекромона в плазме крови от времени после перорального и внутривенного введения гимекромона, не зависит от дозы и составляет $1,8 \pm 0,6\%$ [3].

Гимекромон – холеретик и холеспазмолитик

Опубликован ряд клинических исследований по применению гимекромона у пациентов, включая рандомизированные плацебо-контролируемые, и все они продемонстрировали превосходную эффективность и безопасность при кратковременном пероральном приеме утвержденных доз [4]. При этом отмечается хорошая переносимость препарата, у 182 пациентов, которые наблюдались в этих клинических исследованиях, серьезных побочных эффектов от применения гимекромона не зарегистрировано. Получены неизменные значения содержания желчных кислот в сыворотке крови после приема гимекромона по сравнению с плацебо, вместе с расширением общего желчного протока после приема гимекромона, что указывало на независимое от желчных кислот влияние гимекромона на секрецию желчи [5].

Ряд клинических отечественных исследований по применению гимекромона подтвердили его эффективность при патологии билиарного тракта. Профессор О.Н. Минушкин и соавт. наблюдали 90 пациентов с различной патологией билиарного тракта (желчнокаменная болезнь – ЖКБ, дисфункция желчевыводящих протоков и сфинктера Одди, бескаменный холецистит, сладж желчного пузыря – ЖП). Всем пациентам назначали гимекромон в дозе от 200 до 400 мг 3 раза в сутки. Болевой билиарный синдром купировался у всех пациентов в течение недели, восстановилась функция ЖП и сфинктера Одди. При этом существенного влияния на нормальную сократительную способность ЖП не наблюдалось, что делает гимекромон безопасным препаратом для пациентов с ЖКБ. По мере восстановления сократительной способности ЖП у большинства больных (50–70%) исчезал осадок в полости ЖП [6]. Профессор Э.П. Яковенко и соавт. назначали гимекромон пациентам с дисфункцией сфинктера Одди после холецистэктомии в дозе 200–400 мг 3 раза в сутки в течение 1–3 нед. Такая схема продемонстрировала хорошее регулирующее воздействие на тонус сфинктера Одди [7]. Профессор В.А. Максимов и соавт. и ряд других отечественных исследователей применяли гимекромон от 600 до 1200 мг/сут у пациентов при постхолецистэктомическом синдроме. В своих работах они пришли к единому мнению, что гимекромон во всех случаях оказывал спазмолитическое действие на сфинктер Одди, усиливал энтерогепатическую рециркуляцию желчных кислот, уменьшал патологическую симптоматику при хорошей переносимости [8–12].

В отечественной литературе описаны исследования по применению гимекромона при билиарнозависимом панкреатите. Гимекромон в этих исследованиях хорошо пе-

реносился пациентами, в короткий срок нормализовал моторную функцию билиарного тракта, тонус сфинктеров и купировал болевой синдром и билиарную диспепсию у больных с хроническим панкреатитом, демонстрируя высокую безопасность [13, 14].

Исследования выявили наиболее распространенные побочные эффекты при лечении гимекромона – это диарея и/или другие легкие желудочно-кишечные симптомы. Диарея возникала у 1–10% пациентов и зависела от дозы. Наибольшей зарегистрированной продолжительностью приема гимекромона было пероральное введение в дозе 1200 мг/сут (400 мг 3 раза в сутки) в течение 3 мес у 20 участников с ДЖВП. Переносимость и безопасность более длительных курсов гимекромона не известны, однако это необходимо официально установить, учитывая потенциальную потребность в длительном хроническом лечении в качестве терапии при воспалительных или аутоиммунных состояниях, описанных ниже.

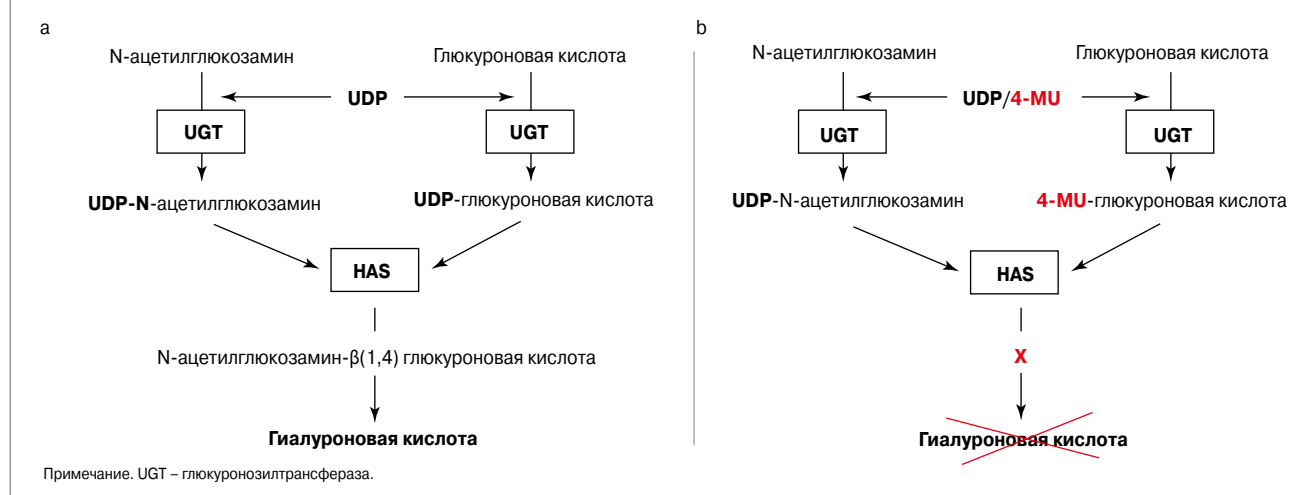
Противомикробная активность гимекромона

Антибактериальные свойства кумаринов впервые признаны в 1945 г., когда А. Goth провел исследование с дикумаролом и обнаружил, что он подавляет рост нескольких штаммов бактерий [15]. Тогда предположили, что кумарины с антибактериальной активностью действуют избирательно против грамположительных микроорганизмов. Е. Melliou и соавт. [16] изучали антибактериальную активность пиранокумаринов с использованием метода диффузии на агаровом диске. В исследовании оценивали антибактериальную активность 26 производных кумарина (в том числе и 4-MU). В результате было показано, что 3-карбоксильные производные обладают значительной активностью с минимальными ингибирующими концентрациями в отношении 14 из 15 протестированных микроорганизмов [17]. М. El-Attar и соавт. тестировали синтез различных комплексов взаимодействия ципрофлоксацина гидрохлорида и производного кумарина 7-гидрокси-4-метилкумарина с Zr(IV) против некоторых патогенов человека и фитопатогенов, включая три грамположительные бактерии (*Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Brevibacterium otitidis*) и три грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*). Обнаружено, что синтезированные соединения обладают выраженным бактерицидным действием против всех протестированных штаммов бактерий [18].

Серия 4-метил-7-О-замещенных кумаринов синтезирована и оценена на антимикробную активность *in vitro* в отношении двух грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus* и *B. subtilis*), четырех грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus vulgaris*) и трех штаммов грибов (*Candida albicans*, *Cryptococcus terreus* и *Saccharomyces cerevisiae*) методом двукратного последовательного разведения. Результаты биоактивного анализа показали, что некоторые из синтезированных кумаринов проявляли сопоставимую или даже лучшую антибактериальную и противогрибковую активность в отношении тестируемых штаммов по сравнению с препаратами сравнения эритромицином, новобиоцином и амфотерицином В [19].

Р. McKallip и соавт. исследовали потенциальное применение ингибитора синтеза гиалуроновой кислоты (ГК) 4-MU при остром воспалении легких, индуцированном бактериальными эндотоксинами, так называемыми липополисахаридами (LPS). Культивирование LPS-активированных иммунных клеток с 4-MU приводило к снижению пролиферации и продукции цитокинов и увеличению апоптоза по сравнению с необработанными клетками. Применение 4-MU у мышей привело к защите от повреждения легких, вызванного LPS. В частности, 4-MU снижал уровень РНК-мессенджера синтеза ГК, индуцируемой LPS,

Рис. 1. Механизм ингибирования синтеза ГК гимекроном, UDP-глюкозопирофосфориллаза-2: а – нормальный способ синтеза ГК; б – 4-MU связывается с глюкуроновой кислотой вместо уридин-5-дифосфат-глюкуронилтрансферазы (UDP), поэтому гиалуронан-синтазы (HAS) не могут синтезировать ГК [4].



уменьшал проницаемость легких и продукцию провоспалительных цитокинов. В совокупности эти результаты позволяют предположить, что использование 4-MU может быть эффективным средством лечения воспалительной реакции после воздействия LPS [20].

H. Barnes и соавт. предложили потенциальные терапевтические препараты в качестве средства лечения COVID-19, включая препарат нового назначения гимекромон. Авторы пришли к выводу, что ГК является многообещающей потенциальной терапевтической мишенью для лечения COVID-19 [21]. В легких 4-MU снижал уровень ГК и улучшал течение заболевания на мышинных моделях легочной инфекции [22], метастазов в легкие [23], легочной гипертензии [24] и легочного фиброза [25]. Исследования показали, что иммуносупрессивный эффект 4-MU в значительной степени опосредован ингибированием презентации антигена и индукцией противовоспалительных Foxp3+ Treg-факторов [4]. Недавно завершено клиническое исследование 4-MU на здоровых добровольцах, которое продемонстрировало снижение уровня ГК в мокроте при дозировках препарата, одобренных в настоящее время в Европе. Это говорит о возможности использования 4-MU для подавления выработки ГК и предотвращения формирования фиброза при COVID-19 [26].

ГК представляет собой гликозаминогликан внеклеточного матрикса. Она играет множество ролей в нормальном функционировании и развитии тканей, включая обеспечение поддержки и закрепления клеток, облегчение межклеточной сигнализации и облегчение передвижения клеток и миграции [27]. ГК в организме человека представлена высокомолекулярной ГК и низкомолекулярной ГК (LMW-ГК). ГК, находящаяся в кровотоке, быстро разрушается, в то время как ГК, связанная с белками и внедренная в ткани, такие как суставы, базальные мембраны и стекловидное тело глаза, живет дольше [28]. Более длинные полимеры высокомолекулярной ГК обычно преобладают в большинстве тканей в стационарных условиях, в то время как более короткие полимеры LMW-ГК преобладают в очагах активного воспаления [29]. В свете этих ассоциаций размер LMW-ГК был назван естественным биосенсором состояния целостности тканей [30]. Уровни LMW-ГК значительно повышены в поврежденных тканях, при этом их выработка увеличивается в 80 раз [31]. Поскольку LMW-ГК обладает высокой гигроскопичностью [32], повышенная выработка LMW-ГК вызывает отек в местах повреждения. В соответствии с этим, LMW-ГК участвует в изменении проницаемости сосудов [33], адгезии и выхо-

де лейкоцитов [34] в ткани и их миграции [35]. LMW-ГК стимулирует местные воспалительные реакции, действуя как провоспалительный «сигнал опасности», или молекулярный паттерн, связанный с повреждением, посредством воздействия на передачу сигналов Toll-подобного рецептора [36, 37]. LMW-ГК способствует активации и созреванию дендритных клеток [38], стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β , 6, 12, фактор некроза опухоли α , несколькими типами клеток [39], стимулирует экспрессию хемокинов и транспорт клеток [40], способствует их пролиферации [41, 42] и ангиогенезу [43]. В свете этих и других данных [44] представляется вероятным, что метаболизм и катаболизм LMW-ГК способствуют поддержанию воспаления во многих тканях, нарушению аутоиммунитета, а также росту опухолей и метастазированию, возникает большой интерес к выявлению фармакологических средств для ингибирования синтеза ГК. Одним из таких средств, которому уделяют большое внимание, является 4-MU, или гимекромон.

Гимекромон – ингибитор ГК

Во многих исследованиях показано, что 4-MU конкурентно ингибирует выработку ГК во многих клеточных линиях и типах тканей как *in vitro*, так и *in vivo* (рис. 1) [45–47].

Противоопухолевая активность гимекромона

4-MU обычно описывается как специфический ингибитор синтеза ГК [48]. Растет число исследований с использованием 4-MU для ингибирования гиалуронана, или ГК. Эти исследования примечательны благодаря центральной роли ГК во многих патофизиологических процессах, включая воспаление и онкологические заболевания, а также из-за потенциальной полезности применения 4-MU. В настоящее время наибольший опыт применения 4-MU накоплен в линиях раковых клеток и на моделях *in vivo*. В 2006 г. опубликовано первое исследование *in vivo*, изучавшее влияние 4-MU на рак поджелудочной железы [49]. Сегодня проводятся многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* при раках поджелудочной железы, предстательной железы, кожи, пищевода, молочной железы, печени, яичников, костей, при метастатических поражениях, лейкемии, аутоиммунных и воспалительных заболеваниях. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что 4-MU ингибирует пролиферацию, миграцию и инвазию множества типов раковых клеток как *in vitro*, так и *in vivo* [4].

Большинство из этих эффектов согласуются с тем, что известно о физиологической роли ГК в нормальном росте

и дифференцировке, и тем, как многие опухоли создают богатые ГК-матрицы, способствующие их собственному росту и метастазированию. Например, в соответствии с ролью ГК в путях выживания клеток, применение 4-MU связано с остановой роста и апоптозом опухолевых клеток [50]. В соответствии с установленной ролью ГК в ангиогенезе, сообщается, что лечение 4-MU подавляет рост новых кровеносных сосудов, достаточный для образования метастазов [51, 52].

R. Saga и соавт. исследовали *in vitro* радиосенсибилизирующие эффекты 4-MU при фибросаркоме человека. Противоопухолевый эффект был значительно выше при сочетании 4-MU-лечения с рентгенотерапией, чем только при рентгеновском облучении, усиление уничтожения опухолевых клеток в сочетании с 4-MU было наибольшим в диапазоне промежуточных доз около 4 Гр [53].

M. Diaz и соавт. получили результаты, расширяющие знания о 4-MU как потенциальном средстве лечения острого лейкоза. Они впервые сообщили о существовании подавляющего опухоль действия 4-MU на клеточные линии острого лейкоза человека, которые не зависят от его роли ингибитора синтеза ГК. Авторы продемонстрировали выраженный противоопухолевый эффект 4-MU на клетки глиобластомы отдельно и в комбинации с химиотерапией и впервые доказали влияние 4-MU на модели, устойчивые к темозоломиду, продемонстрировав, что 4-MU будет потенциальной терапевтической альтернативой для улучшения терапии глиобластомы даже у пациентов с резистентностью к темозоломиду [54].

Ряд авторов продемонстрировали, что 4-MU можно использовать в качестве эффективной терапии гепатоцеллюлярной карциномы [55–57]. D. Vitale и соавт. в недавнем обзоре пишут, что 4-MU снижает доступность субстратов ГК и ингибирует активность различных синтаз ГК. Однако наблюдался эффект, не зависящий от синтеза ГК. 4-MU действует как ингибитор роста опухоли при различных типах рака. В частности, 4-MU воздействует на способность опухолевых клеток к пролиферации, миграции и инвазии, а также ингибирует прогрессирование раковых стволовых клеток и развитие лекарственной устойчивости. Кроме того, 4-MU воздействует не только на опухолевые клетки, но и на другие компоненты микроокружения опухоли. В частности, 4-MU потенциально может воздействовать на иммунные клетки, фибробласты и эндотелиальные клетки, а также на проопухолевые процессы, такие как ангиогенез. Большинство этих воздействий согласуется с измененными функциями ГК во время прогрессирования опухоли и может быть прервано действием 4-MU. Хотя потенциальное преимущество 4-MU в качестве вспомогательного средства в терапии рака может повысить терапевтическую эффективность и снизить токсичность других противоопухолевых средств, наибольшей проблемой является отсутствие научных доказательств, подтверждающих его одобрение [58].

Влияние гимекромона на воспаление и аутоиммунитет

Существуют исследования по оценке влияния ингибирования синтеза 4-MU и ГК на воспаление и аутоиммунитет. R. McCallip и соавт. сообщили, что использование 4-MU предотвращало повреждение легких и снижало уровень воспалительных цитокинов на мышечных моделях острого повреждения легких, опосредованного стафилококковым энтеротоксином [22] и липополисахаридами [20]. Использовался 4-MU и для ингибирования продукции ГК некоторыми патогенами человека и их взаимодействия с клетками человека *in vitro* [59, 60]. Применение 4-MU было эффективным в модели коллаген-индуцированного артрита, где оно улучшало показатели заболевания и снижало экспрессию матриксных металлопротеаз [61]. Совсем

недавно продемонстрировано, что 4-MU предотвращает и лечит заболевание на модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита, где он увеличивал популяции регуляторных Т-клеток и выделял дифференцировку Т-клеток от патогенных подмножеств Т-хелперов-1 к непатогенным подмножествам Т-хелперов-2 [62].

D. Vigetti и соавт. показали, что 4-MU активно ингибировал миграцию сосудистых гладкомышечных клеток аорты человека. Помимо снижения синтеза ГК и миграции клеток 4-MU снижал пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток аорты человека, подтверждая, что может оказывать вазопротекторное действие [52].

N. Nagy и соавт. выявили, что дисфункция и гибель β -клеток поджелудочной железы являются центральными в патогенезе сахарного диабета 2-го типа. Они показали новую роль полимера воспалительного внеклеточного матрикса ГК в этой патофизиологии, так как в здоровых островках поджелудочной железы присутствовали низкие концентрации ГК. Эти данные указывали на роль накопления ГК в патогенезе диабета, предполагая, что она может быть жизнеспособной мишенью для уменьшения потери β -клеток при сахарном диабете 2-го типа. Применение 4-MU позволило сохранить гликемический контроль и концентрацию инсулина у испытуемых мышей. Эти данные особенно интересны, потому что 4-MU уже является одобренным препаратом, который может ускорить перенос этих результатов в клинические исследования [63].

Фармакологические исследования последних лет демонстрируют, что 4-MU обладает разнообразными эффектами, такими как антидиабетический, противораковый, противоионизирующий, противоревматоидный при артрите, нейропротекция, улучшение состояния печени, почек и тканей миокарда. Механизмы действия 4-MU включают ингибирование окислительного стресса, воспаления и апоптоза, улучшение резистентности к инсулину, гипертрофию миокарда и фиброз тканей, в дополнение к регуляции уровня глюкозы в крови и липидного обмена. Среди механизмов действия ингибирование окислительного стресса и воспаления является наиболее важным [64, 65].

Отечественные и израильские исследователи совместно провели транскриптомный анализ, который выявил изменения в экспрессии генов, участвующих в метаболизме желчных кислот, глюконеогенезе и иммунном ответе [66]. Обнаружено, что применение 4-MU снижает накопление гранул гликогена в печени, демонстрируя антифибротическую активность. 4-MU имеет множество мишеней и может регулировать клеточный метаболизм, модулируя передачу сигналов через ядерные рецепторы. Авторы постулировали, что 4-MU влияет на метаболизм липидов, выработку цитокинов, антиоксидантную активность и апоптоз в иммунных клетках. Анализ продемонстрировал, что 4-MU модулирует функциональную активность по меньшей мере 45 белков, в основном факторов транскрипции и ферментов. Эти белки экспрессируются в 51 типе клеток человека, включая иммунные клетки, что объясняет широкий спектр биологических эффектов при приеме 4-MU. Согласно полученным данным, 4-MU модулировал активность по меньшей мере 13 ядерных рецепторов, а именно факторов транскрипции, которые регулируют различные метаболические пути и иммунные реакции. Анализ общедоступных данных показал, что лечение 4-MU приводило к активации путей реакции клеток на стресс через факторы транскрипции HIF1A, NFkB, NFE2L2 и ATF6. Кроме того, воздействие 4-MU активировало несколько лизосомальных ферментов, участвующих в расщеплении гликолипидов и гликогена (GAA, GBA, GALC и GLA). Применение 4-MU значительно влияло и на экспрессию генов, участвующих в метаболизме желчных кислот. Результаты исследования показали усиление регуляции факторов транскрипции Hhex и Jun, регулирующих превращение холестерина в желчные кислоты,

и снижение регуляции фермента Сур7a1, ограничивающего скорость синтеза желчных кислот по классическому пути [67–69]. Экспрессия Сур7a1 жестко регулируется, она индуцируется питанием и подавляется высокими уровнями желчной кислоты в сыворотке крови за счет активации фарнезоидного X-рецептора NR1H4. Такая ауторегуляторная петля контролирует энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот и поддерживает постоянный уровень циркулирующей желчной кислоты [70]. Это открытие, по мнению авторов, согласуется с данными биоанализа PubChem, в которых четко указано, что 4-MU является неспецифическим лигандом для ядерных рецепторов, включая NR1H4. Авторы также наблюдали несомненное снижение регуляции иммуноассоциированных генов, участвующих в передаче сигналов интерферона [66].

Заключение

Таким образом, в обзоре представлены хорошо изученные терапевтические эффекты гимекромона, или 4-MU, такие как холеретический и холеспазмолитический, его высокая эффективность в лечении различных заболеваний желчевыводящих путей. Описан ряд плейотропных, не менее важных эффектов – подавление синтеза ГК (антифибротический), ингибирование окислительного стресса, воспаления и апоптоза, улучшение резистентности к инсулину, регуляция уровня глюкозы в крови и липидного обмена, противораковый, противоионный, противоревматоидный, нейропротекторный, улучшение состояния печени, почек и тканей миокарда. Гимекромон сегодня переживает ренессанс, исследуется во многих направлениях как фундаментальной, так и клинической медицины. Пероральное применение гимекромона можно рекомендовать при многих патологиях билиарного тракта, таких как ДЖВП, хронический холецистит, холангит, билиарный сладж, ЖКБ и постхолецистэктомический синдром. Важно отметить, что при применении гимекромона у пациентов с холангитами и хроническими холециститами эффективность препарата обусловлена не только селективным спазмолитическим и холеретическим действием но, по-видимому, и наличием у гимекромона противовоспалительного действия, которое вносит дополнительный вклад в эффективность терапии этих пациентов. На отечественном фармацевтическом рынке представлен препарат с гимекромон – Одекромон® (таблетки 200 мг), который «пришел» на смену оригинальному препарату и является его полноценным генериком, выпускается из аналогичной субстанции и имеет 3 фасовки, удобные для пациентов.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that there is no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. ChemBK. Available at: <https://www.chembk.com/en/chem/7-Hydroxy-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-one>. Accessed: 26.06.24.
2. Garrett ER, Venitz J. Comparisons of detections, stabilities, and kinetics of degradation of hymecromone and its glucuronide and sulfate metabolites. *J Pharm Sci*. 1994;83(1):115-6. DOI:10.1002/jps.2600830128

3. Garrett ER, Venitz J, Eberst K, Cerda JJ. Pharmacokinetics and bioavailabilities of hymecromone in human volunteers. *Biopharm Drug Dispos*. 1993;14(1):13-39. DOI:10.1002/bdd.2510140103
4. Nagy N, Kuipers HF, Frymoyer AR, et al. 4-methylumbelliferone treatment and hyaluronan inhibition as a therapeutic strategy in inflammation, autoimmunity, and cancer. *Front Immunol*. 2015;6:123. DOI:10.3389/fimmu.2015.00123
5. Hoffmann RM, Schwarz G, Pohl C, et al. Gallensäure-unabhängige Wirkung von Hymecromon auf die Gallesekretion und die Motilität der Gallenwege [Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005;130(34–35):1938-43 [Article in German]. DOI:10.1055/s-2005-872606
6. Минущкин О.Н. Одестон в лечении больных билиарной дисфункцией. *Фарматека*. 2010;(2):61-5 [Minushkin ON. Odeston v lechenii bol'nykh biliarnoi disfunktsiei. *Farmateka*. 2010;(2):61-5 (in Russian)].
7. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Кальнова С.Б. Одестон в терапии заболеваний билиарного тракта. *Практикующий врач*. 2001;19(1):30-2 [Iakovenko EP, Agafonova NA, Kal'nova SB. Odeston v terapii zabolevanii biliarnogo trakta. *Praktikuiushchii Vrach*. 2001;19(1):30-2 (in Russian)].
8. Максимов В.А., Бунтин С.Е., Бунтина В.Г., и др. О влиянии гимекромона на моторную функцию билиарного тракта у больных с постхолецистэктомическим синдромом. *Лечащий врач*. 2008;(2):76-7 [Maksimov VA, Buntin SE, Buntina VG, et al. O vlianii gimekromona na motornuiu funktsiiu biliarnogo trakta u bol'nykh s postkholecistektomicheskim sindromom. *Lechashchii Vrach*. 2008;(2):76-7 (in Russian)].
9. Барышникова Н.В., Соусова Я.В. Эффективность монотерапии Гимекромон-СЗ в лечении пациентов с различной патологией билиарного тракта. *Медицинский алфавит*. 2021;(40):14-20 [Baryshnikova NV, Sousova YaV. Effectiveness of Hymecromone monotherapy in treatment of patients with various pathologies of biliary tract. *Medical Alphabet*. 2021;(40):14-20 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2021-40-14-20
10. Никитин И.Г., Саликов А.В., Федоров И.Г., Ильченко Л.Ю. Монотерапия гимекромонем пациентов с патологией билиарного тракта: клиническая эффективность и профиль безопасности. *Лечебное дело*. 2023;(3):34-40 [Nikitin IG, Salikov AV, Fedorov IG, Ilchenko LYu. Hymecromone Monotherapy in Patients with Biliary Tract Disorders: Clinical Efficacy and Safety Profile. *Lechebnoe Delo*. 2023;(3):34-40 (in Russian)].
11. Бордин Д.С., Дубцова Е.А., Селезнева Э.Я., и др. Эффективность и безопасность различных доз гимекромона у больных, перенесших холецистэктомию. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(39):34-8 [Bordin DS, Dubtsova EA, Selezneva EYa, et al. Efficacy and Safety of Hymecromone Various Doses in Patients Who Have Undergone Cholecystectomy. *Effektivnaia Farmakoterapiia*. 2021;17(39):34-8 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-39-34-38
12. Поленов А.М., Погромов А.П. Гимекромон (одестон) в терапии больных с постхолецистэктомической дисфункцией сфинктера Одди. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003;(5):163-4 [Polenov AM, Pogromov AP. Gimekromon (odeston) v terapii bol'nykh s postkholecistektomicheskoi disfunktsiei sfinktera Oddi. *Ekspperimental'nai i Klinicheskai Gastroenterologiya*. 2003;(5):163-4 (in Russian)].
13. Охлобыстин А.В., Татаркина М.А., Охлобыстина О.З., и др. Эффективность применения препарата гимекромон при билиарном панкреатите. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(5):26-35 [Okhlobystin AV, Tatarkina MA, Okhlobystina OZ, et al. Hymecromone Efficacy in the Treatment of Biliary Pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(5):26-35 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-5-26-35
14. Максимов В.А., Бунтин С.Е., Бунтина В.Г. Эффективность Одестона в лечении больных хроническим панкреатитом. *Фарматека*. 2009;13:72-4 [Maksimov VA, Buntin SE, Buntina VG. Effektivnost' Odestona v lechenii bol'nykh khronicheskim pankreatitom. *Farmateka*. 2009;13:72-4 (in Russian)].
15. Goth A. The antibacterial properties of dicumarol. *Science*. 1945;101(2624):383. DOI:10.1126/science.101.2624.383
16. Melliou E, Magiatis P, Mitaku S, et al. Natural and synthetic 2,2-dimethylpyranocoumarins with antibacterial activity. *J Nat Prod*. 2005;68(1):78-82. DOI:10.1021/np0497447
17. Kawase M, Varu B, Shah A, et al. Antimicrobial activity of new coumarin derivatives. *Arzneimittelforschung*. 2001;51(1):67-71. DOI:10.1055/s-0031-1300004
18. El-Attar MS, Sadeek SA, Abd El-Hamid SM, Elshafie HS. Spectroscopic Analyses and Antimicrobial Activity of Novel Ciprofloxacin and 7-Hydroxy-4-methylcoumarin, the Plant-Based Natural Benzopyrone Derivative. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):8019. DOI:10.3390/ijms23148019
19. Singh LK, Priyanka, Singh V, Katiyar D. Design, synthesis and biological evaluation of some new coumarin derivatives as potential antimicrobial agents. *Med Chem*. 2015;11(2):128-34. DOI:10.2174/1573406410666140902110452
20. McKallip RJ, Ban H, Uchakina ON. Treatment with the hyaluronic Acid synthesis inhibitor 4-methylumbelliferone suppresses LPS-induced lung inflammation. *Inflammation*. 2015;38(3):1250-9. DOI:10.1007/s10753-014-0092-y
21. Barnes HW, Demirdjian S, Haddock NL, et al. Hyaluronan in the pathogenesis of acute and post-acute COVID-19 infection. *Matrix Biol*. 2023;116:49-66. DOI:10.1016/j.matbio.2023.02.001
22. McKallip RJ, Hagele HF, Uchakina ON. Treatment with the hyaluronic acid synthesis inhibitor 4-methylumbelliferone suppresses SEB-induced lung inflammation. *Toxins (Basel)*. 2013;5(10):1814-26. DOI:10.3390/toxins5101814

23. Arai E, Nishida Y, Wasa J, et al. Inhibition of hyaluronan retention by 4-methylumbelliferone suppresses osteosarcoma cells in vitro and lung metastasis in vivo. *Br J Cancer*. 2011;105(12):1839-49. DOI:10.1038/bjc.2011.459
24. Collum SD, Chen NY, Hernandez AM, et al. Inhibition of hyaluronan synthesis attenuates pulmonary hypertension associated with lung fibrosis. *Br J Pharmacol*. 2017;174(19):3284-301. DOI:10.1111/bph.13947
25. Collum SD, Molina JG, Hanmandlu A, et al. Adenosine and hyaluronan promote lung fibrosis and pulmonary hypertension in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Dis Model Mech*. 2019;12(5):dmm038711. DOI:10.1242/dmm.038711
26. Yang S, Ling Y, Zhao F, et al. Hymecromone: a clinical prescription hyaluronan inhibitor for efficiently blocking COVID-19 progression. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):91. DOI:10.1038/s41392-022-00952-w
27. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol Rev*. 2011;91(1):221-64. DOI:10.1152/physrev.00052.2009
28. Itano N, Atsumi F, Sawai T, et al. Abnormal accumulation of hyaluronan matrix diminishes contact inhibition of cell growth and promotes cell migration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(6):3609-14. DOI:10.1073/pnas.052026799
29. Ruppert SM, Hawin TR, Arrigoni A, et al. Tissue integrity signals communicated by high-molecular weight hyaluronan and the resolution of inflammation. *Immunity Res*. 2014;58(2-3):186-92. DOI:10.1007/s12026-014-8495-2
30. Stern R, Asari AA, Sugahara KN. Hyaluronan fragments: an information-rich system. *Eur J Cell Biol*. 2006;85(8):699-715. DOI:10.1016/j.jecb.2006.05.009
31. Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR. The structure and function of hyaluronan: An overview. *Immunol Cell Biol*. 1996;74(2):A1-7. DOI:10.1038/icb.1996.32
32. Scott JE. Supramolecular organization of extracellular matrix glycosaminoglycans, in vitro and in the tissues. *FASEB J*. 1992;6(9):2639-45.
33. Tasanarong A, Khositseth S, Thitiarchakul S. The mechanism of increased vascular permeability in renal ischemic reperfusion injury: potential role of angiotensin-1 and hyaluronan. *J Med Assoc Thai*. 2009;92(9):1150-8.
34. Khan AI, Kerfoot SM, Heit B, et al. Role of CD44 and hyaluronan in neutrophil recruitment. *J Immunol*. 2004;173(12):7594-601. DOI:10.4049/jimmunol.173.12.7594
35. Evanko SP, Potter-Perigo S, Bollyky PL, et al. Hyaluronan and versican in the control of human T-lymphocyte adhesion and migration. *Matrix Biol*. 2012;31(2):90-100. DOI:10.1016/j.matbio.2011.10.004
36. Powell JD, Horton MR. Threat matrix: low-molecular-weight hyaluronan (HA) as a danger signal. *Immunol Res*. 2005;31(3):207-18. DOI:10.1385/IR:31:3:207
37. Tesar BM, Jiang D, Liang J, et al. The role of hyaluronan degradation products as innate alloimmune agonists. *Am J Transplant*. 2006;6(11):2622-35. DOI:10.1111/j.1600-6143.2006.01537.x
38. Termeer C, Benedix F, Sleeman J, et al. Oligosaccharides of Hyaluronan activate dendritic cells via toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2002;195(1):99-111. DOI:10.1084/jem.20001858
39. Bollyky PL, Wu RP, Falk BA, et al. ECM components guide IL-10 producing regulatory T-cell (TR1) induction from effector memory T-cell precursors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(19):7938-43. DOI:10.1073/pnas.1017360108
40. Horton MR, Burdick MD, Strieter RM, et al. Regulation of hyaluronan-induced chemokine gene expression by IL-10 and IFN-gamma in mouse macrophages. *J Immunol*. 1998;160(6):3023-30.
41. Scheibner KA, Lutz MA, Boodoo S, et al. Hyaluronan fragments act as an endogenous danger signal by engaging TLR2. *J Immunol*. 2006;177(2):1272-81. DOI:10.4049/jimmunol.177.2.1272
42. Zheng L, Riehl TE, Stenson WF. Regulation of colonic epithelial repair in mice by Toll-like receptors and hyaluronan. *Gastroenterology*. 2009;137(6):2041-51. DOI:10.1053/j.gastro.2009.08.055
43. Gao F, Liu Y, He Y, et al. Hyaluronan oligosaccharides promote excisional wound healing through enhanced angiogenesis. *Matrix Biol*. 2010;29(2):107-16. DOI:10.1016/j.matbio.2009.11.002
44. Gao F, Koenitzer JR, Tobolewski JM, et al. Extracellular superoxide dismutase inhibits inflammation by preventing oxidative fragmentation of hyaluronan. *J Biol Chem*. 2008;283(10):6058-66. DOI:10.1074/jbc
45. Rilla K, Pasonen-Seppänen S, Rieppo J, et al. The hyaluronan synthesis inhibitor 4-methylumbelliferone prevents keratinocyte activation and epidermal hyperproliferation induced by epidermal growth factor. *J Invest Dermatol*. 2004;123(4):708-14. DOI:10.1111/j.0022-202X.2004.23409.x
46. Kultti A, Pasonen-Seppänen S, Jauhainen M, et al. 4-Methylumbelliferone inhibits hyaluronan synthesis by depletion of cellular UDP-glucuronic acid and downregulation of hyaluronan synthase 2 and 3. *Exp Cell Res*. 2009;315(11):1914-23. DOI:10.1016/j.yexcr.2009.03.002
47. Yoshihara S, Kon A, Kudo D, et al. A hyaluronan synthase suppressor, 4-methylumbelliferone, inhibits liver metastasis of melanoma cells. *FEBS Lett*. 2005;579(12):2722-6. DOI:10.1016/j.febslet.2005.03.079
48. Clarkin CE, Allen S, Wheeler-Jones CP, et al. Reduced chondrogenic matrix accumulation by 4-methylumbelliferone reveals the potential for selective targeting of UDP-glucose dehydrogenase. *Matrix Biol*. 2011;30(3):163-8. DOI:10.1016/j.matbio.2011.01.002
49. Nakazawa H, Yoshihara S, Kudo D, et al. 4-methylumbelliferone, a hyaluronan synthase suppressor, enhances the anticancer activity of gemcitabine in human pancreatic cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;57(2):165-70. DOI:10.1007/s00280-005-0016-5
50. Saito T, Tamura D, Nakamura T, et al. 4-methylumbelliferone leads to growth arrest and apoptosis in canine mammary tumor cells. *Oncol Rep*. 2013;29(1):335-42. DOI:10.3892/or.2012.2100
51. García-Vilas JA, Quesada AR, Medina MÁ. 4-methylumbelliferone inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *J Agric Food Chem*. 2013;61(17):4063-71. DOI:10.1021/jf303062h
52. Vignetti D, Rizzi M, Viola M, et al. The effects of 4-methylumbelliferone on hyaluronan synthesis, MMP2 activity, proliferation, and motility of human aortic smooth muscle cells. *Glycobiology*. 2009;19(5):537-46. DOI:10.1093/glycob/cwp022
53. Saga R, Matsuya Y, Takahashi R, et al. 4-Methylumbelliferone administration enhances radiosensitivity of human fibrosarcoma by intercellular communication. *Sci Rep*. 2021;11(1):8258. DOI:10.1038/s41598-021-87850-3
54. Diaz M, Pibuel M, Paglilla N, et al. 4-Methylumbelliferone induces antitumor effects independently of hyaluronan synthesis inhibition in human acute leukemia cell lines. *Life Sci*. 2021;287:120065. DOI:10.1016/j.lfs.2021.120065
55. Weiz G, Molejon MI, Malvicini M, et al. Glycosylated 4-methylumbelliferone as a targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2022;42(2):444-57. DOI:10.1111/liv.15084
56. Piccioni F, Fiore E, Bayo J, et al. 4-methylumbelliferone inhibits hepatocellular carcinoma growth by decreasing IL-6 production and angiogenesis. *Glycobiology*. 2015;25(8):825-35. DOI:10.1093/glycob/cwv023
57. Rodríguez MM, Onorato A, Cantero MJ, et al. 4-methylumbelliferone-mediated polarization of M1 macrophages correlate with decreased hepatocellular carcinoma aggressiveness in mice. *Sci Rep*. 2021;11(1):6310. DOI:10.1038/s41598-021-85491-0
58. Vitale DL, Icardi A, Rosales P, et al. Targeting the Tumor Extracellular Matrix by the Natural Molecule 4-Methylumbelliferone: A Complementary and Alternative Cancer Therapeutic Strategy. *Front Oncol*. 2021;11:710061. DOI:10.3389/fonc.2021.710061
59. Kakizaki I, Takagaki K, Endo Y, et al. Inhibition of hyaluronan synthesis in Streptococcus equi FM100 by 4-methylumbelliferone. *Eur J Biochem*. 2002;269(20):5066-75. DOI:10.1046/j.1432-1033.2002.03217.x
60. Jong A, Wu CH, Chen HM, et al. Identification and characterization of CPS1 as a hyaluronic acid synthase contributing to the pathogenesis of Cryptococcus neoformans infection. *Eukaryot Cell*. 2007;6(8):1486-96. DOI:10.1128/EC.00120-07
61. Yoshioka Y, Kozawa E, Urakawa H, et al. Suppression of hyaluronan synthesis alleviates inflammatory responses in murine arthritis and in human rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 2013;65(5):1160-70. DOI:10.1002/art.37861
62. Mueller AM, Yoon BH, Sadiq SA. Inhibition of hyaluronan synthesis protects against central nervous system (CNS) autoimmunity and increases CXCL12 expression in the inflamed CNS. *J Biol Chem*. 2014;289(33):22888-99. DOI:10.1074/jbc.M114.559583
63. Nagy N, Káber G, Sunkari VG, et al. Inhibition of hyaluronan synthesis prevents β -cell loss in obesity-associated type 2 diabetes. *Matrix Biol*. 2023;123:34-47. DOI:10.1016/j.matbio.2023.09.003
64. Al-Majedy YK, Al-Amiry AA, Kadhum AA, Mohamad AB. Antioxidant Activities of 4-Methylumbelliferone Derivatives. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156625. DOI:10.1371/journal.pone.0156625
65. Lin Z, Cheng X, Zheng H. Umbelliferone: a review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics. *Inflammopharmacology*. 2023;31(4):1731-50. DOI:10.1007/s10787-023-01256-3
66. Tsitrina AA, Halimani N, Andreichenko IN, et al. 4-Methylumbelliferone Targets Revealed by Public Data Analysis and Liver Transcriptome Sequencing. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2129. DOI:10.3390/ijms24032129
67. Li T, Francl JM, Boehme S, Chiang JY. Regulation of cholesterol and bile acid homeostasis by the cholesterol 7 α -hydroxylase/steroid response element-binding protein 2/microRNA-33a axis in mice. *Hepatology*. 2013;58(3):1111-21. DOI:10.1002/hep.26427
68. Xing X, Burgermeister E, Geisler F, et al. Hematopoietically expressed homeobox is a target gene of farnesoid X receptor in chenodeoxycholic acid-induced liver hypertrophy. *Hepatology*. 2009;49(3):979-88. DOI:10.1002/hep.22712
69. Gupta S, Stravitz RT, Dent P, Hylemon PB. Down-regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) gene expression by bile acids in primary rat hepatocytes is mediated by the c-Jun N-terminal kinase pathway. *J Biol Chem*. 2001;276(19):15816-22. DOI:10.1074/jbc.M010878200
70. Chiang JYL, Ferrell JM. Up to date on cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) in bile acid synthesis. *Liver Res*. 2020;4(2):47-63. DOI:10.1016/j.livres.2020.05.001

Статья поступила в редакцию /

The article received:

02.07.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

25.07.2024



OMNIDOCTOR.RU