

Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот

А.Ф. Шептулина, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

Nuclear receptors in regulation of bile acids transport and metabolism

A.F. Sheptulina, Ye.N. Shirokova, V.T. Ivashkin

Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Цель обзора. Ядерные рецепторы – активируемые лигандами факторы транскрипции, которые участвуют в регуляции метаболизма и транспорта желчных кислот (ЖК) как в физиологических условиях, так и при холестазах. Накопление ЖК и других компонентов желчи в гепатоцитах у пациентов с холестатическими заболеваниями печени сопровождается повреждением печеночных клеток и ведет к развитию фиброза и цирроза печени. Настоящая статья посвящена указанным вопросам.

Основные положения. В условиях холестаза происходит активация ряда адаптивных процессов, включающих изменение экспрессии транспортных

The aim of review. Nuclear receptors are ligand-activated transcription factors, involved in regulation of metabolism and transport of *bile acids* (BA) both under physiological, and cholestatic conditions. Accumulation of BA and other bile components in hepatocytes during cholestatic liver diseases is accompanied by liver cells damage and ready to fibrosis and cirrhosis. This article is devoted to the above-mentioned issues.

Key points. Some adaptive processes including change of hepatocyte transport systems expression reduction of BA synthesis, activation of BA detoxication and elimination are upregulated during cholestasis. All listed mechanisms are directed to minimize damage

Шептулина Анна Фароковна – клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Sheptulina Anna F – resident of the chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

Широкова Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Shirokova Yelena N – MD, PhD, professor, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

Ивашкин Владимир Трофимович – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Ivashkin Vladimir T – academician of the Russian academy of medical science, MD, PhD, professor, head chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

систем гепатоцитов, уменьшение синтеза ЖК, а также активацию детоксикации и выведения ЖК из печеночных клеток. Все перечисленные механизмы направлены на минимизацию повреждения гепатоцитов, и основную роль в их регуляции играют ядерные рецепторы. Тем не менее, реализация этих адаптивных процессов, по-видимому, является недостаточной для предотвращения развития холестатических заболеваний печени.

Заключение. Накопление данных о метаболизме и транспорте ЖК в физиологических условиях и у пациентов с холестатическими заболеваниями печени позволяет не только объяснить механизм действия препаратов, эмпирически применяемых в лечении холестаза уже в течение многих лет, но и создать новые, возможно, более эффективные лекарственные средства. Так, предполагается, что использование лигандов ядерных рецепторов даст возможность усилить механизмы защиты гепатоцитов от повреждения, а, следовательно, замедлить или остановить прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: ядерные рецепторы, холестаз, желчные кислоты, первичный билиарный цирроз.

Под синдромом холестаза понимают нарушения синтеза, секреции и оттока желчи, что, в свою очередь, приводит к накоплению *желчных кислот* (ЖК) и других компонентов желчи в печени [1]. В основе разделения холестаза на две основные группы — внутрипеченочный и внепеченочный — лежит этиологический принцип. Внепеченочный холестаз наблюдается, как правило, у пациентов с холедохолитиазом или новообразованиями общего желчного протока, в то время как причины развития внутрипеченочного холестаза более разнообразны и включают в себя врожденные дефекты синтеза или транспорта ЖК, лекарственные поражения печени, беременность, *первичный билиарный цирроз* (ПБЦ), гепатит [2–4].

Благодаря исследованиям последних лет, установившим молекулярные механизмы образования желчи, стал известен и патогенез многих холестатических заболеваний. Так, при холестазе происходит изменение секреции желчи, направленное на уменьшение повреждения гепатоцитов и желчных протоков [5, 6]. Механизмы адаптации, возникающие при холестатических заболеваниях, развиваются вследствие: 1) ограничения поступления ЖК и других органических соединений в гепатоциты; 2) уменьшения синтеза ЖК; 3) ускорения процессов детоксикации ЖК; 4) интенсификации альтернативных путей экскреции ЖК и других органических соединений в клетках печени, почек и кишечника. Большинство из перечисленных механизмов адаптации были изучены у животных моделей и за редким исключением подтверждены в исследованиях с участием паци-

hepatocytes and nuclear receptors play the main role in their regulation. Nevertheless, realization of these adaptive processes, apparently, is insufficient to prevent cholestatic liver diseases.

Conclusion. Accumulation of data on metabolism and transport of BA under physiological and cholestatic conditions allows not only to explain the mechanism of action of the drugs empirically utilized for treatment of cholestasis for many years, but also to develop new, probably, more effective pharmaceuticals. So, it is supposed, that application of nuclear receptor ligands will help to boost hepatocyte protection mechanisms, and, hence, to slow down or arrest progression of disease.

Key words: nuclear receptors, cholestasis, bile acids, primary biliary cirrhosis.

ентов с различными холестатическими заболеваниями [7].

Очевидно, что в случае достаточной выраженности этих адаптивных процессов развитие заболевания либо не происходит, либо замедляется. Таким образом, активация механизмов изменения экспрессии транспортеров и метаболизма ЖК представляет собой один из возможных новых подходов к лечению холестатических заболеваний.

Ядерные рецепторы: структура и функция

Известно, что основную роль в регуляции транспорта ЖК играют *ядерные рецепторы* (ЯР), которые относятся к супер-семейству активируемых лигандами факторов транскрипции. В литературе представлены данные об участии в этом процессе, по крайней мере, 5 различных ЯР: *фарнезоидного X рецептора* (FXR), *прегнанового X рецептора* (PXR), *конститутивного андростан-рецептора* (CAR), *печеночного X рецептора* (LXR) и *рецептора витамина D* (VDR) [8]. Все перечисленные ЯР относят к группе орфановых рецепторов, которая получила свое название из-за отсутствия информации о лигандах, способных активировать такие белки.

ЯР, как и другие факторы транскрипции, состоят из отдельных доменов, каждый из которых выполняет определенную функцию. В классическом варианте в состав ЯР входят NH2-концевой участок (A/B), консервативный ДНК-связывающий домен, или домен C, линкерный участок D, участок, необходимый для активации

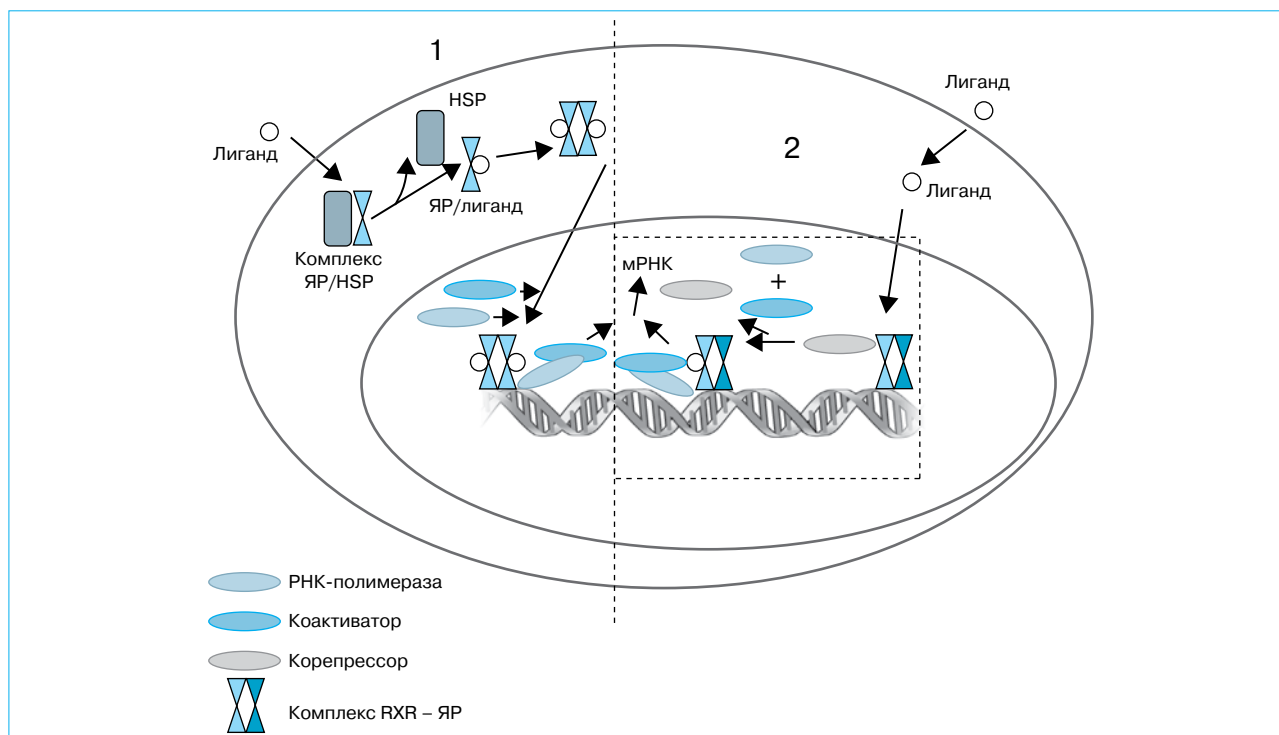


Рис. 1. Механизмы активации и действия ЯР I и II типов.

1. Механизм активации ЯР I типа. ЯР I типа расположен в цитозоле в комплексе с белками теплового шока (HSP). Связывание ЯР с лигандом сопровождается диссоциацией этого комплекса, димеризацией ЯР и транслокацией его в ядро клетки, где ЯР взаимодействует с определенной последовательностью ДНК, расположенной в области промотора регулируемого гена и получившей название элемента гормонального ответа — *hormone response element* (HRE). После связывания ЯР с ДНК к этому комплексу присоединяются коактиватор и РНК-полимераза, что ведет к активации процесса транскрипции гена.

2. Механизм активации ЯР II типа. ЯР II типа всегда располагаются в ядре клетки в виде гетеродимера, в состав которого, как правило, входит RXR. В отсутствие лиганда ЯР II типа образуют комплекс с белками-корепрессорами. Связывание лиганда с ЯР ведет к диссоциации этого комплекса и включению в сигнальный путь ряда коактиваторов и РНК-полимеразы, что способствует активации процесса транскрипции гена. ЯР — ядерный рецептор; RXR — ретиноидный X рецептор; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота

транскрипции, и консервативный участок E, который содержит лиганд-связывающий домен. В структуре некоторых ЯР выделяют также СООН-концевой участок F, функция которого в настоящее время не изучена.

В соответствии с механизмом действия и распределением не связанных с лигандом ЯР внутри клетки выделяют два типа ядерных рецепторов. I тип ЯР расположен в цитозоле в комплексе с белками теплового шока (HSP). Связывание ЯР с лигандом сопровождается диссоциацией этого комплекса, димеризацией ЯР и транслокацией его в ядро клетки, где он взаимодействует с определенной последовательностью ДНК, расположенной в области промотора регулируемого гена и получившей название элемента гормонального ответа — HRE (*hormone response element*). К I типу ЯР относят андрогенный рецептор, эстрогеновые рецепторы, глюкокортикоидный рецептор, прогестероновый рецептор, а также орфановые рецепторы [9].

В отличие от ЯР I типа ЯР II типа всегда располагаются в ядре клетки. В отсутствие лиганда

они образуют комплекс с белками-корепрессорами. Связывание лиганда с ЯР ведет к диссоциации этого комплекса и включению в сигнальный путь ряда коактиваторов. Взаимодействие ЯР II типа со специфическим сегментом ДНК происходит в виде гетеродимера, в состав которого, как правило, входит *ретиноидный X рецептор* (RXR). Ко II типу ЯР относят рецептор ретиноевой кислоты, RXR и рецептор тиреоидного гормона (рис. 1) [10].

Фарнезоидный X рецептор (NR1H4)

История изучения *фарнезоидного X рецептора* (FXR) началась в 1995 г., когда W. Seol и соавт. в исследованиях с применением двугибридной дрожжевой системы выделили несколько последовательностей кольцевой ДНК из ткани печени мышей. Эти фрагменты ДНК кодировали синтез ряда протеинов, взаимодействующих с лиганд-связывающим доменом *ретиноидного X рецептора* изотипа альфа (RXRα) [11]. Один

из таких белков, названный впоследствии RIP14 (взаимодействующий с RXR протеин 14 — *RXR-interacting protein 14*), отличался уникальностью взаимодействия с RXR α . Применение метода Northern blot позволило обнаружить экспрессию RIP14 в почках и печени.

Позднее в 1995 г. В.М. Forman и соавт. выделили гомолог мышинного RIP14 из ткани печени крыс и продемонстрировали, что фарнезол, промежуточный продукт синтеза холестерина, активировал крысиный RIP14 в концентрации 50 мкмоль/л [12]. По этой причине крысиный RIP14 был назван фарнезоидным X рецептором. Экспрессия FXR была выявлена в ткани печени, почек, кишечника и коре надпочечников.

Представление о FXR поменялось, когда в 1999 г. было установлено, что первичные ЖК являются эндогенными лигандами FXR [13, 14]. Поэтому FXR стали также называть рецептором ЖК, или BAR (*bile acid receptor*).

Ген, кодирующий синтез FXR у человека и мышей, расположен на 10-й и 12-й хромосомах соответственно. Применение альтернативных промоторов и сплайсинга позволило выделить четыре изоформы FXR у людей и мышей: FXR α 1, FXR α 2, FXR β 1 и FXR β 2. В исследованиях у людей было показано, что в ткани печени и коре надпочечников отмечается высокий уровень экспрессии изоформы FXR α , в то время как изоформа FXR β экспрессируется преимущественно в ободочной кишке, двенадцатиперстной кишке и почках [15].

FXR является основным регулятором ключевых механизмов и этапов транспорта ЖК. К эффектам, вызванным активацией FXR, относят в частности:

- угнетение функции *Na⁺-таурохолат котранспортирующего полипептида* (NTCP), которое происходит опосредованно за счет увеличения экспрессии *короткого гетеродимерного белка* (SHP — *short heterodimer protein*). Этот белок, в свою очередь, подавляет активность одного из факторов транскрипции — *ядерного фактора гепатоцитов 4* (HNF-4), в результате чего уменьшается экспрессия *ядерного фактора гепатоцитов 1* (HNF-1), основного активатора NTCP;

- активацию экспрессии *экспортирующей помпы ЖК* (BSEP), *белков множественной лекарственной резистентности* (MDR3), а также *переносчика органических растворенных веществ* (OST α/β).

Лиганды FXR также, по-видимому, угнетают синтез ЖК, поскольку опосредованно через активацию SHP подавляют функцию CYP7A1 и CYP8B1.

CYP7A1, *холестерин-7 α -гидроксилаза*, является ключевым ферментом, ограничивающим скорость синтеза ЖК из холестерина по классическому пути. Основным ферментом синтеза ЖК по

альтернативному или кислотному пути является *стерол-27-гидроксилаза* (CYP27A1). В результате реализации классического пути синтеза ЖК образуются главным образом холевая и хенодезоксихолевая ЖК, которые относят к первичным ЖК, а в результате альтернативного пути — преимущественно хенодезоксихолевая кислота.

Основным механизмом поддержания гомеостаза ЖК в организме является регуляция их синтеза по механизму отрицательной обратной связи. В подвздошной кишке активация FXR ЖК приводит к индукции синтеза подобных факторам роста пептидов — *фактора роста фибробластов* FGF15 у мышей и FGF19 у людей [16]. После выделения из энтероцитов FGF15 поступает через систему воротной вены в печень, где на мембране гепатоцитов взаимодействует с рецептором FGFR4. Такое взаимодействие приводит к активации FGFR4 и индукции сигнального пути с участием тирозинкиназы гепатоцитов и ряда сигнальных молекул, в том числе киназ cJun и ERK — c-Jun-N-терминальной киназы (*митоген-активируемой протеинкиназы*) и киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (*extracellular signal regulated kinase*), соответственно, которые ингибируют транскрипцию гена CYP7A1 и, следовательно, синтез ЖК [16]. В настоящее время события, происходящие в гепатоцитах после активации FGFR4, остаются неизученными.

Одновременно с угнетением синтеза ЖК, как уже говорилось выше, FXR индуцирует экспрессию транспортеров, ответственных за выведение ЖК из гепатоцитов и энтероцитов, а именно BSEP и OST α/β . Считается, что такой эффект FXR стимулирует энтерогепатическую циркуляцию ЖК [17, 18]. В физиологических условиях активация FXR в кишечнике представляет собой основной механизм угнетения транскрипции гена CYP7A1 ЖК, в то время как в условиях холестаза подавление синтеза ЖК, по-видимому, лишь отчасти обусловлено активацией FXR в печени (рис. 2) [15]. Действие FXR в этом случае реализуется за счет увеличения уровня экспрессии SHP, который в комплексе с *гомологом печеночного рецептора 1* (LRH-1) угнетает транскрипцию гена CYP7A1 [5].

С другой стороны, подавление синтеза ЖК в условиях холестаза может быть достигнуто посредством реализации не связанного с активацией ЯР сигнального пути, например, увеличения секреции воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-1 β , на фоне увеличения содержания ЖК.

Несмотря на то, что активация FXR лишь отчасти обеспечивает угнетение синтеза ЖК в условиях холестаза, другие эффекты активации FXR способны оказывать защитное действие за счет уменьшения содержания ЖК в гепатоцитах. К ним следует отнести уже описанные ранее

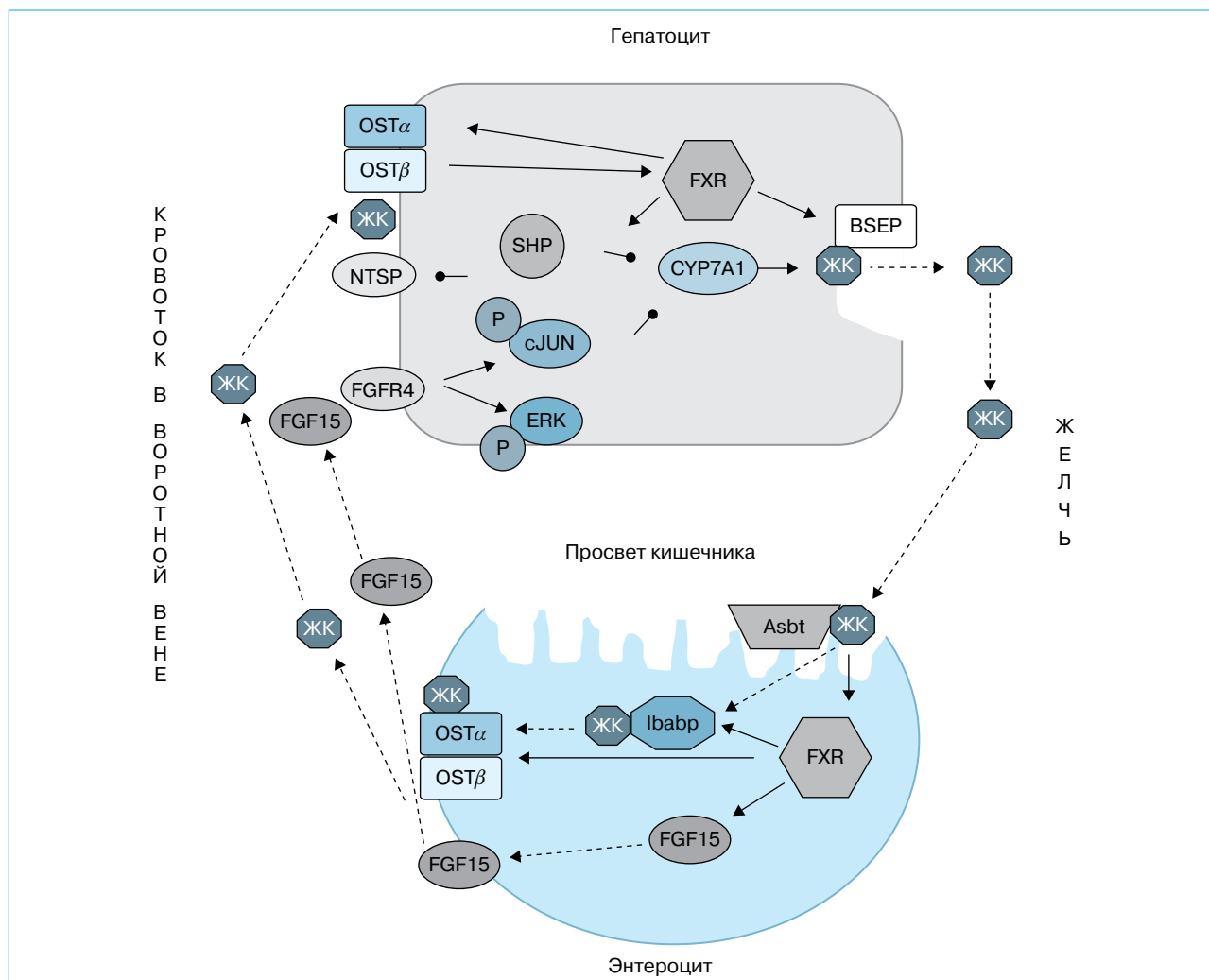


Рис. 2. Регуляция гомеостаза ЖК FXR (по Yan Zhu и соавт., 2011).

В физиологических условиях ЖК активируют FXR в энтероцитах, в результате увеличивается синтез FGF15, который поступает через систему воротной вены в печень, где на мембране гепатоцитов взаимодействует с рецептором FGFR4, что приводит к активации FGFR4 и индукции сигнального пути с участием тирозинкиназы гепатоцитов и ряда сигнальных молекул, в том числе cJun и ERK, которые ингибируют транскрипцию гена CYP7A1.

FXR не только угнетает опосредованную ЖК регуляцию активности CYP7A1 по механизму отрицательной обратной связи, но и индуцирует транспорт ЖК в гепатоцитах и энтероцитах. В печени FXR активирует экспрессию BSEP, а в кишечнике — экспрессию Ibabp и OSTα/β. Считается, что такой эффект FXR стимулирует энтерогепатическую циркуляцию ЖК. В условиях холестаза высокие уровни ЖК в гепатоцитах активируют FXR, а также другие сигнальные пути. Активация FXR сопровождается увеличением экспрессии SHP, что, в свою очередь, приводит к угнетению функции CYP7A1 и NTCP. Кроме того, FXR увеличивает экспрессию BSEP и OSTα/β в гепатоцитах, что стимулирует выделение ЖК в желчь и кровь соответственно. FXR — фарнезоеидный X рецептор; FGF15 — фактор роста фибробластов 15; FGFR4 — рецептор фактора роста фибробластов; cJun — c-Jun-N-терминальная киназа (митоген-активируемая протеинкиназа); ERK — киназа, регулируемая внеклеточными сигналами (*extracellular signal regulated kinase*); CYP7A1 — холестерин-7α-гидроксилаза; BSEP — экспортирующая помпа ЖК; Ibabp — транспортер ЖК в подвздошной кишке; OSTα/β — переносчик органических растворенных веществ; SHP — короткий гетеродимерный транспортер ЖК

индукцию гена, кодирующего синтез BSEP, и угнетение экспрессии NTCP, что способствует усилению выведения ЖК из печеночных клеток и уменьшению поступления ЖК в гепатоциты. Таким образом, основное действие FXR при холестазе заключается в защите гепатоцитов от избыточного накопления желчных кислот [15].

Тем не менее, в условиях внепеченочного холестаза, при котором нарушается отток желчи вследствие обструкции желчных протоков, активация FXR может приводить к дополнительному повреждению клеток желчных протоков. Так, в исследованиях на моделях внепеченочного холестаза у мышей было обнаружено, что делеция

гена FXR увеличивает выживаемость и уменьшает объем повреждения печени после лигирования общего желчного протока [19].

Содержание ЖК, основных повреждающих факторов при внепеченочном холестазе, в сыворотке крови мышей с сохраненной экспрессией гена FXR (FXR^{+/+}) статистически значимо превышает аналогичный показатель у мышей с делецией гена FXR (FXR^{-/-}). К числу возможных объяснений указанного различия исследователи относят изменения в структуре плотных контактов между гепатоцитами (разрушение плотных контактов, как следствие повышения давления в желчных протоках у мышей FXR^{+/+}, приводит к трансклеточному поступлению желчи в кровоток). Более того, M. Wagner и соавт. показали, что по данным морфологического исследования фенотипы повреждения печени у мышей FXR^{-/-} и мышей FXR^{+/+} после лигирования общего желчного протока значительно отличались, в частности, из-за отсутствия желчных инфарктов. Среди наиболее вероятных причин такого феномена авторы выделяют отсутствие активации экспрессии BSEP вследствие делеции гена FXR, что, в свою очередь, приводит к уменьшению выделения желчи и снижению давления в желчных протоках [20].

Другим фактором, обуславливающим различия в гистологической картине поражения печени при внепеченочном холестазе, является изменение экспрессии ферментов, участвующих в синтезе ЖК. Так, у мышей FXR^{-/-} после лигирования общего желчного протока отмечается статистически значимое увеличение экспрессии CYP8B1, основного фермента, участвующего в синтезе холевой кислоты. В то же время у FXR^{+/+} мышей в составе желчи преобладает более гидрофильная, а следовательно, менее токсичная β -мурихолевая кислота.

В исследованиях на моделях внепеченочного холестаза у мышей [21] и у пациентов с последними стадиями холестатических заболеваний печени [22] было показано, что индукция экспрессии белков, ассоциированных с множественной лекарственной резистентностью 3 и 4 (MRP3 и MRP4), расположенных на базолатеральной мембране гепатоцитов, способствует реализации альтернативных путей экскреции ЖК, особенно конъюгированных с сульфатом и глюкуронидом (в условиях холестаза происходит интенсификация процессов конъюгации ЖК, что, в свою очередь, приводит к уменьшению их токсичности и увеличению скорости выделения почками). FXR в отличие от BSEP не влияет на уровень экспрессии MRP3 и MRP4. Результаты недавно проведенных исследований предполагают влияние CAR на регуляцию экспрессии MRP3 и влияние PXR на экспрессию MRP4. В целом, увеличение уровня экспрессии MRP3 и MRP4 представляет один из компенсаторных механизмов при холестазе, поскольку способствует усилению транспорта ЖК

через базолатеральную мембрану гепатоцитов и в результате уменьшению повреждающего действия последних.

Таким образом, делеция FXR может приводить к уменьшению выраженности повреждения печени у мышей-моделей внепеченочного холестаза после лигирования общего желчного протока вследствие уменьшения содержания ЖК и изменения экспрессии транспортеров BSEP, MRP3 и MRP4 (рис. 3) [23].

Гомолог печеночного рецептора 1 и ядерный фактор гепатоцитов 4

Длительное время гомолог печеночного рецептора 1 (LRH-1) рассматривали в качестве одного из орфановых ЯР, пока не было установлено, что лигандом к указанному рецептору выступают фосфолипиды. В исследованиях с участием мышей с делецией гена, кодирующего синтез LRH-1, была продемонстрирована роль данного рецептора в регуляции гомеостаза ЖК. Так, у этих мышей отмечалось увеличение доли гидрофильных ЖК в составе пула ЖК. Кроме того, у мышей с делецией гена LRH-1 наблюдалось уменьшение экспрессии ряда транспортных систем гепатоцитов, ЯР и протеинов, а именно NTCP, BSEP, MRP3, MRP2, Mdr2, FXR и SHP. Объяснение такого феномена находят в прямой активации экспрессии BSEP, MRP3, FXR и SHP под действием LRH-1, а также в опосредованном влиянии LRH-1 на экспрессию регулируемых FXR генов.

Вопрос о том, являются ли мыши с делецией гена LRH-1 более чувствительными к повреждению печени при холестазе (вследствие уменьшения экспрессии транспортеров ЖК) или, напротив, более резистентными к такому повреждению (за счет изменения состава пула ЖК с увеличением количества гидрофильных ЖК), требует дальнейшего изучения.

Как говорилось выше, HNF-4 участвует в регуляции экспрессии NTCP посредством уменьшения экспрессии HNF-1. Кроме того, этот белок принимает участие в каскаде реакций, запускаемых активацией FXR и ведущих к угнетению активности ключевых ферментов синтеза ЖК, CYP7A1 и CYP8B1. Он регулирует также базальную и стимулированную активацией PXR и CAR экспрессию сульфотрансферазы 2a (SULT2A1).

В дополнение к перечисленным эффектам HNF-4 способен опосредованно регулировать активность ряда транспортных систем и ферментов гепатоцитов посредством изменения экспрессии PXR, CAR и FXR [23].

Прегнановый X рецептор (NR1I2)

Прегнановый X рецептор (PXR) был впервые выявлен у мышей в 1998 г. Впоследствии этот ЯР

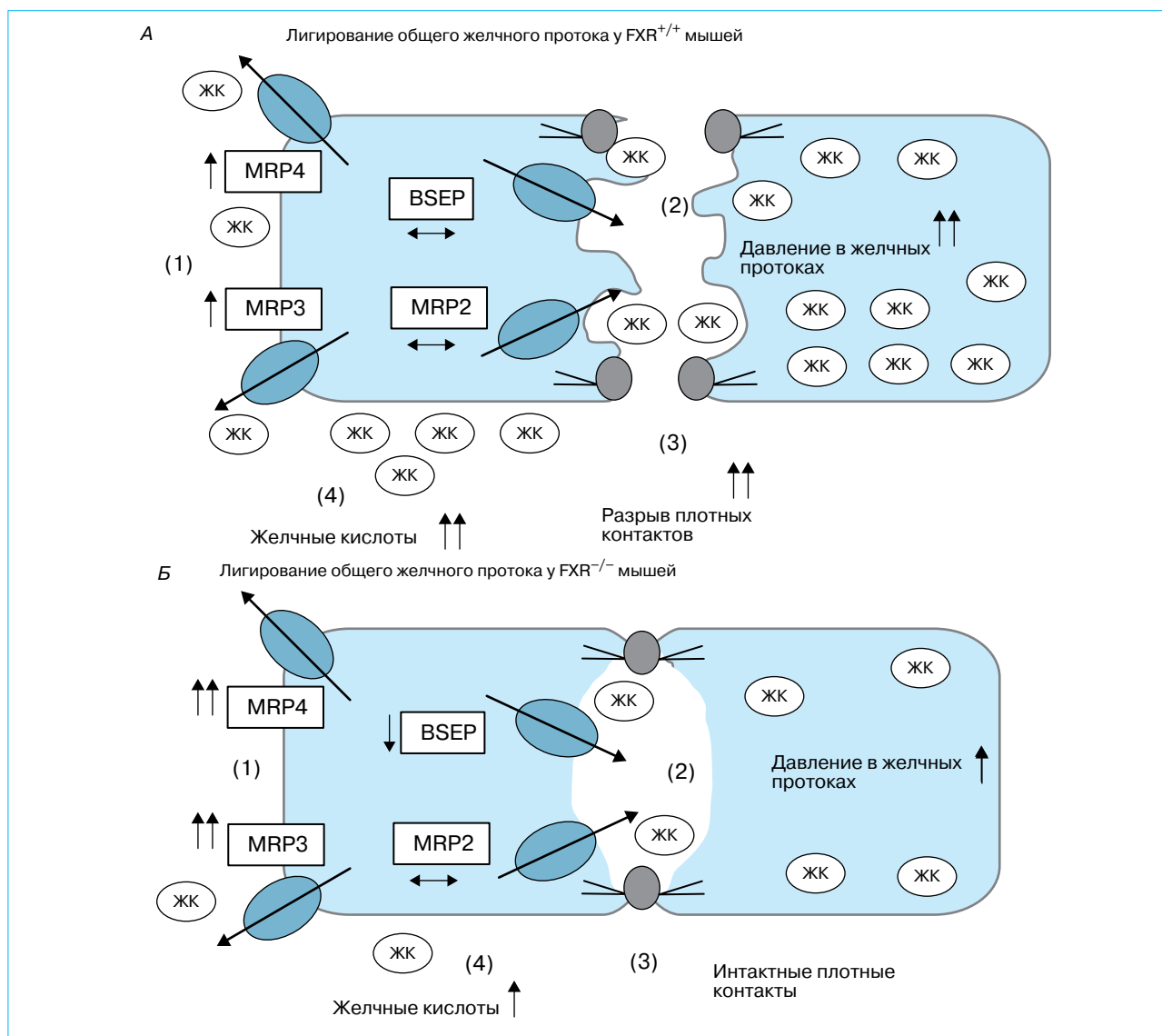


Рис. 3. Предполагаемые изменения в гепатоцитах $\text{FXR}^{+/+}$ и $\text{FXR}^{-/-}$ мышей после лигирования общего желчного протока (по Crawford J.M. и соавт., 2003).

А — после лигирования общего желчного протока у $\text{FXR}^{+/+}$ мышей происходит (1) компенсаторное увеличение экспрессии MRP3 и MRP4. Сохраняется экспрессия BSEP на каналикулярной мембране. Лигирование общего желчного протока приводит к (2) увеличению давления в желчных протоках, (3) разрыву плотных контактов между гепатоцитами и увеличению содержания ЖК в сыворотке крови вследствие трансцеллюлярного поступления желчи в кровоток.

Б — после лигирования общего желчного протока у $\text{FXR}^{-/-}$ мышей происходит (1) выраженное в большей степени, чем у $\text{FXR}^{+/+}$ мышей, компенсаторное увеличение экспрессии MRP3 и MRP4. Экспрессия BSEP в значительной степени регулируется FXR и, следовательно, снижена у $\text{FXR}^{-/-}$ мышей. Таким образом, лигирование общего желчного протока у $\text{FXR}^{-/-}$ мышей приводит: (2) к менее выраженному увеличению давления в желчных протоках, (3) сохранению структуры плотных контактов между гепатоцитами, (4) менее выраженному увеличению содержания ЖК в сыворотке крови и, как следствие, в гепатоцитах. MRP2, MRP3, MRP4 — белки, ассоциированные с множественной лекарственной резистентностью 2, 3, 4; BSEP — экспортирующая помпа ЖК

был обнаружен в ткани печени человека и назван рецептором стероидных гормонов и ксенобиотиков (SXR) или рецептором, активируемым pregnаном (PAR).

В отличие от других рецепторов стероидных гормонов (например, эстрогеновых рецепторов α и β), которые избирательно взаимодействуют

со своими лигандами, лиганды PXR отличаются неоднородностью структуры и включают: лекарственные препараты, лекарственные травы и биологически активные добавки. К первой группе, в частности, относят антимикробные (рифампицин, клотримазол), противоопухолевые (циклофосфамид, тамоксифен), противовоспалительные (дек-

саметазон), гипотензивные (нифедипин, спиронолактон) препараты и ряд других лекарственных средств. Среди лекарственных трав, способных активировать PXR, следует прежде всего назвать зверобой и полинезийский перец. К категории слабых активаторов PXR относят также содержащиеся в биологически активных добавках витамины K₂ и E. Кроме того, лигандами PXR являются ЖК, промежуточные продукты синтеза ЖК и эстрогены. PXR регулирует транскрипцию генов, кодирующих белки, ответственные за метаболизм, транспорт и элиминацию перечисленных выше соединений [24].

Высокий уровень экспрессии PXR наблюдается в ткани печени, тонкой и ободочной кишке. Интересным представляется тот факт, что указанные ткани отличаются также наиболее высокой экспрессией цитохрома P450 3A (CYP3A) — фермента, ответственного за гидроксилирование ЖК. В небольших количествах РНК PXR обнаруживается в ткани молочной железы людей (как здоровой, так и опухолевой) [25].

Другая особенность PXR заключается в специфичности лигандов этого рецептора у различных видов. Так, рифампицин служит мощным специфичным активатором PXR у человека, в то время как специфичным активатором PXR у крыс является синтетический антагонист глюкокортикоидных рецепторов — прегненолон-16 α -карбонитрил. В результате структурного и функционального анализа PXR человека и крыс было сделано предположение о том, что видовая принадлежность этого рецептора выступает определяющим фактором в видовой специфичности лигандов PXR.

Несмотря на то, что PXR изначально оценивался как «рецептор ксенобиотиков», вскоре после его открытия в литературе стали появляться данные о важной роли PXR как рецептора желчных кислот, которые представляют собой конечные продукты метаболизма холестерина [24]. Тем не менее, этот путь активации PXR, по-видимому, не является единственным. Установлено, что транскрипцию гена, кодирующего синтез PXR, инициирует FXR, активированный ЖК [25].

Как известно, избыток ЖК приводит к их повреждающему действию на ткань печени. Так, в исследованиях на животных было показано, что вторичная ЖК — *литохоловая кислота* (LCA) способна вызывать развитие холестаза; предполагают, что эта ЖК может оказывать аналогичное действие и у людей.

В ряде работ продемонстрировано, что PXR является своеобразным сенсором LCA и ее метаболитов, а также играет важную роль в процессе детоксикации ЖК [24]. Увеличение содержания LCA и/или ее метаболитов приводит к опосредованному PXR угнетению активности CYP7A1 и, как следствие, остановке синтеза ЖК. Другим эффектом, изменяющим содержание этих ЖК,

служит индукция экспрессии транспортера органических анионов 2 (OATP2), что, в свою очередь, сопровождается увеличением поступления LCA и других ЖК из просвета синусоидов в гепатоциты, где осуществляются реакции гидроксилирования ЖК с участием ферментов семейства CYP3A (I фаза детоксикации). Таким образом, указанные реакции представляют собой один из возможных механизмов устранения повреждающего действия ЖК, реализующихся после активации PXR.

Второй механизм подразумевает интенсификацию конъюгации ЖК с участием ферментов *глутатион-S-трансфераз* (GST), *УДФ-глюкуронилтрансфераз* (УДФ-ГТ) и *сульфо-трансфераз* (SULTs) — II фаза. В результате перечисленных выше реакций ЖК становятся более гидрофильными, что облегчает их выделение с помощью транспортеров (III фаза) в желчь или мочу [25].

Рецептор витамина D (NR1H1)

Другим ЯР, который влияет на метаболизм и транспорт ЖК у пациентов с холестазом, служит *рецептор витамина D* (VDR). Он участвует не только в обмене кальция и фосфора, метаболизме костной ткани, но и регулирует функции иммунной системы, рост и дифференцировку клеток.

В качестве лиганда VDR выступает активная форма витамина D₃, 1- α , 25-дигидроксивитамин D₃. Активация витамина D₃ происходит в печени, где с участием стерол-25-гидроксилазы витамин D₃ превращается в 25-гидроксивитамин D₃. Впоследствии в результате реакции, опосредованной 1- α -гидроксилазой, в почках образуется активная форма витамина D₃, 1- α , 25-дигидроксивитамин D₃ (кальцитриол). Последним ферментом, участвующим в метаболизме витамина D₃, служит *24-гидроксилаза* (CYP24A1). Этот фермент катализирует реакцию превращения кальцитриола в 1 α , 24-, 25-тригидроксивитамин D₃ — неактивную форму витамина D₃, которая выводится почками. Известно, что VDR обладает способностью регулировать содержание витамина D₃ в организме; так, по механизму отрицательной обратной связи VDR угнетает активность 1- α -гидроксилазы и потенцирует транскрипцию гена, кодирующего синтез CYP24A1 [26].

Экспрессия VDR определяется главным образом в почках, кишечнике и костной ткани. В небольших количествах он обнаруживается и во многих других тканях организма. Так, в исследованиях с участием крыс было показано, что мРНК VDR и VDR определяются в ткани печени этих грызунов, причем в основном в непаренхиматозных клетках (клетках Купфера и звездчатых клетках), а также в эпителиальных клетках желчных протоков [27]. Интересно, что экспрессия

VDR в ткани печени мышей не подтверждена ни в одном из имеющихся на сегодняшний день исследований, в то время как в ткани печени человека содержатся мРНК VDR и сам белок [28]. Эти данные были впоследствии подтверждены результатами исследования, выполненного S. Nan и соавт., которые продемонстрировали, что мРНК и VDR содержатся в гепатоцитах человека [26].

VDR расположен в цитозоле и после взаимодействия с лигандом транспортируется в ядро клетки, где образует гетеродимер с RXR α . Этот комплекс в дальнейшем взаимодействует с элементами ответа (*response elements*), содержащими прямые повторы AGGTCA, разделенные тремя или четырьмя нуклеотидами (DR3, DR4), или обращенные повторы (*everted repeats*), разделенные шестью нуклеотидами (ER6), которые расположены в области промоторов генов, кодирующих, в частности, синтез CYP3A4.

В пользу влияния VDR на метаболизм и транспорт ЖК свидетельствуют данные S. Nan и соавт. о взаимодействии VDR с HNF-4 α и связывании комплекса VDR/RXR α с промотором гена, кодирующего синтез CYP7A1, что приводит к уменьшению активности этого фермента и, как следствие, синтеза ЖК. Исследователи предполагают три возможных механизма угнетения экспрессии гена, кодирующего синтез CYP7A1, под действием VDR. *Во-первых*, взаимодействие VDR с BARE-I (*bile acid response element-1*), расположенном в области промотора гена CYP7A1, может повлиять на взаимодействие HNF4 α с BARE-II. Это, в свою очередь, ведет к блокаде связывания коактиватора *стероидного рецептора-1* (SRC-1), белка, взаимодействующего с глюкокортикоидным рецептором-1 (GRIP-1), и коактиватора 1 α рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом γ (PGC-1 α) с VDR и RXR α . *Во-вторых*, VDR, по-видимому, выступает как конкурентный агонист HNF-4 α и может препятствовать связыванию последнего с BARE-II, что приводит к угнетению транскрипции гена CYP7A1. *В-третьих*, взаимодействие VDR с рядом коактивирующих соединений может препятствовать связыванию последних с HNF-4 α (так называемый «эффект выключения» — *sqelching effect*) [26].

Более того, установлено, что VDR подавляет вызванную активацией LXR индукцию транскрипции гена, кодирующего синтез CYP7A1. Также VDR взаимодействует с FXR и угнетает экспрессию генов, регулируемых FXR, а именно генов, кодирующих SHP, BSEP и транспортер ЖК в подвздошной кишке. Тем не менее, ни один из описанных двух механизмов, очевидно, не может регулировать экспрессию гена CYP7A1 у человека, поскольку LXR не участвует в активации экспрессии этого гена, а FXR в соответствии с данными, представленными ранее, лишь опосредованно угнетает экспрессию гена CYP7A1 [26].

Результаты недавно выполненного исследования показывают, что VDR обладает большим аффинитетом к LCA, чем PXR и, как следствие, в большей степени индуцирует экспрессию CYP3A4 в гепатоцитах и кишечнике. В условиях холестаза увеличение содержания LCA в гепатоцитах приводит к активации VDR и угнетению синтеза ЖК, а также активации конъюгации LCA с участием SULT2A1 [29].

Как указывалось выше, в результате реакций гидроксилирования ЖК (I фаза детоксикации) последние становятся более гидрофильными и менее токсичными, что ведет к увеличению их выделения с мочой. Метаболизм ЖК, как и многих лекарственных препаратов и ксенобиотиков, протекает с участием фермента CYP3A4, который катализирует реакции гидроксилирования ЖК в положениях 6 α , 1 β и C22. Регуляция экспрессии этого фермента осуществляется при участии не только VDR, но и PXR, CAR и FXR, в качестве лигандов к которым выступают ксенобиотики, лекарственные препараты и ЖК.

Таким образом, ЖК представляют собой не только субстраты CYP3A4, но и активаторы экспрессии этого фермента. Например, было установлено, что введение гидрофобной LCA приводит у мышей дикого типа к активации экспрессии сур3a11 (гомолог CYP3A4), в то время как у мышей с делецией гена, кодирующего синтез сур3a11, такой эффект не наблюдается [29]. Активность сур3a11 в кишечнике регулируется VDR. Лиганды FXR (в частности, хенодезоксихолевая кислота) также увеличивают экспрессию сур3a11, причем этот механизм не зависит от активации PXR. Индукцией транскрипции генов, кодирующих синтез CYP3A4 и сур3a11, сопровождается и накопление ЖК в гепатоцитах при обструктивном холестазе.

Необходимо отметить, что FXR не участвует в регуляции активности этих ферментов при обструктивном холестазе у мышей, более того, делеция гена FXR сопровождается увеличением экспрессии сур3a11 и, как следствие, повышением скорости детоксикации ЖК после лигирования общего желчного протока.

II фаза детоксикации ЖК подразумевает конъюгацию последних с глутатионом или осуществление реакций их сульфатирования. Одним из ключевых ферментов этой фазы метаболизма ЖК являются сульфотрансферазы, регуляция экспрессии которых осуществляется с участием VDR, а также FXR, PXR и CAR. В исследованиях у грызунов было выявлено, что перечисленные выше ЯР взаимодействуют с последовательностью нуклеотидов — обращенным повтором нуклеотидов (IR-0), расположенной в области промотора гена, кодирующего синтез одного из типов SULT2A1. Следовательно, можно предположить, что активированные ЖК ЯР способствуют увели-

чению активности SULTs, что приводит к уменьшению токсического действия ЖК на печень.

Другими ферментами, участвующими во II фазе детоксикации ЖК, служит семейство УДФ-глюкуронилтрансфераз, а именно UGT2B4 и UGT2B7. Так, известно, что ЖК увеличивают активность UGT2B4 посредством активации FXR. Влияние ЖК на активность UGT2B7 в настоящее время не изучено [30].

Кроме перечисленных выше эффектов, VDR регулирует экспрессию базолатеральных транспортных систем, обеспечивающих транспорт ЖК и ряда других соединений из гепатоцитов в систему воротной вены. Т.С. McCarthy и соавт. показали, что ген, кодирующий синтез MRP3, содержит элемент ответа VDR в области промотора, а его транскрипция может быть активирована не только LCA, но и кальцитриолом [31]. Однако следует отметить, что индукция экспрессии MRP3 наблюдалась только в ободочной кишке, но не в печени. VDR увеличивает также экспрессию *ати-кального натрий-зависимого транспортера ЖК* (ASBT).

Интересным представляется и тот факт, что VDR способен регулировать содержание ЖК в гепатоцитах и опосредованно за счет уменьшения эффектов FXR и угнетения транскрипции FXR под действием кальцитриола *in vitro*.

Таким образом, VDR регулирует транспорт и метаболизм ЖК преимущественно в кишечнике (в энтероцитах отмечается наиболее высокий уровень экспрессии VDR), а, кроме того, участвует в I и II фазах детоксикации ЖК в гепатоцитах. Применение витамина D₃ или его синтетических агонистов представляет собой один из возможных подходов к терапии холестатических заболеваний и может являться одним из направлений будущих клинических исследований [32].

Конститутивный андростан-рецептор (NR1H3)

Во много сходным по своим функциям с PXR является конститутивный андростан-рецептор (CAR), который был впервые описан как рецептор ксенобиотиков. Впоследствии было установлено, что одним из лигандов этого рецептора является фенобарбитал, а результаты более поздних исследований продемонстрировали, что и билирубин, и, возможно, ЖК могут взаимодействовать с CAR [33].

CAR наряду с PXR выступает в качестве основного регулятора I и II фаз детоксикации ЖК и влияет на экспрессию ряда генов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков и других эндогенных веществ. Так же, как и VDR, CAR располагается в цитозоле и после образования гетеродимера с RXR транспортируется в ядро клетки. Что касается I фазы детоксикации ЖК,

то CAR совместно с PXR, VDR и FXR активирует транскрипцию гена, кодирующего синтез CYP3A4. CAR взаимодействует с тем же обращенным повтором нуклеотидов (IR-0) в области промотора гена, кодирующего синтез SULT2A1 у грызунов, что и FXR, PXR и VDR. Кроме того, CAR, видимо, является основным регулятором реакций сульфатирования ЖК, поскольку в исследованиях с участием трансгенных мышей, содержащих ген CAR, было показано, что эти животные устойчивы к повреждающему действию LCA вследствие активации реакций сульфатирования. CAR увеличивает также экспрессию MRP4, базолатерального транспортера, способствующего выведению конъюгированных/сульфатированных ЖК из гепатоцитов в систему воротной вены [34]. С другой стороны, CAR участвует в регуляции активности GST и УДФ-ГТ.

Взаимодействие лигандов с CAR, как и с FXR и PXR, способствует активации транскрипции генов, кодирующих синтез MRP2.

Таким образом, CAR не только увеличивает объем и скорость детоксикации ЖК, но и способствует выведению конъюгированных ЖК из гепатоцитов [32].

Печеночный X рецептор (NR1H3, NR1H2)

Подсемейство печеночных X рецепторов (LXR), состоящее из двух видов рецепторов (LXR α и LXR β), помимо регуляции метаболизма липидов и синтеза холестерина, по-видимому, участвует в регуляции адаптивных процессов в условиях холестаза. LXR α экспрессируется главным образом в ткани печени, жировой ткани, кишечнике, почках и макрофагах, а LXR β обнаруживается во всех тканях организма. Лигандами LXR α и LXR β служат неэтирефицированные ЖК, некоторые гидроксилированные ЖК и оксистеролы.

Исследования показали, что активация LXR α у мышей сопровождается уменьшением или предотвращением повреждения печени у животных-моделей внепеченочного холестаза и у особей, получавших большие количества LCA с кормом. В качестве причины таких эффектов рассматривается возможность увеличения под влиянием LXR α экспрессии сульфотрансфераз и MRP4. Причем обращает внимание, что индукция экспрессии сульфотрансфераз отмечалась лишь у самок мышей-моделей холестаза и отсутствовала у самцов. Такой феномен пока не нашел объяснения, однако одним из возможных механизмов предполагается наличие различий в регуляции активности сульфотрансфераз половыми гормонами [35]. В соответствии с результатами исследования M. Verreault и соавт. LXR α регулирует, кроме того, активность ферментов, участвующих в реакциях глюкуронидации ЖК [36].

Глюкокортикоидный рецептор (NR3C1)

Широко известный своими многочисленными эффектами в отношении регуляции различных систем организма *глюкокортикоидный рецептор* (GR) также, вероятно, играет роль в уменьшении повреждающего действия ЖК на печень при холестазах [37]. Лигандами этого рецептора служат *глюкокортикоиды* (ГКС) и, по данным работ Н. Tanaka и соавт. [38], Т. Miura и соавт. [39], *урсодезоксихолевая кислота* (УДХК). Согласно результатам исследований, выполненных J.J. Eloranta и соавт. [40], D. Jung и соавт. [41], GR индуцирует транскрипцию гена, кодирующего синтез NTCP и ASBT. Этот рецептор влияет и на экспрессию *белка-переносчика анионов 2-го типа* (AE2). В пользу такого предположения свидетельствуют данные, полученные F. Azenas и соавт. [42], которые установили, что комбинированная терапия ГКС и УДХК, но не монотерапия ими сопровождается увеличением экспрессии AE2. Такой эффект, по-видимому, обусловлен взаимодействием HNF1 и GR с альтернативным промотором гена, кодирующего синтез AE2, и объясняет эффективность терапии ГКС у пациентов с ПБЦ, у которых отмечается снижение экспрессии этого транспортера. Влияние GR на активность и экспрессию ряда других транспортных систем гепатоцитов, а именно BSEP и MRP2, не нашло подтверждения в исследованиях с участием животных и с применением культур клеток.

Помимо сказанного, эффекты GR в физиологических условиях и при холестазах могут быть обусловлены и опосредованным действием этого рецептора, т. е. влиянием на уровень экспрессии других ЯР. Так, в ряде работ продемонстрировано, что GR увеличивает содержание CAR, PXR и RXR α в клетках, а также активирует транскрипцию генов, кодирующих синтез перечисленных выше белков [43, 44]. Кроме того, известно, что лиганды GR стимулируют процесс транслокации CAR из цитозоля в ядро клетки.

Возможные подходы к терапии

Накопление сведений о метаболизме и транспорте ЖК в физиологических условиях и у пациентов с холестатическими заболеваниями печени позволяет не только объяснить механизм действия препаратов, эмпирически применяемых в лечении холестаза уже в течение многих лет (например, УДХК, рифампицина и фенобарбитала), но и создать новые, возможно, более эффективные лекарственные средства [45].

Основные цели терапии холестатических заболеваний печени включают: 1) активацию транспортных систем печени; 2) интенсификацию про-

цессов детоксикации ЖК; 3) активацию альтернативных путей экскреции желчи. Следовательно, точками приложения действия лекарственных средств могут выступать ЯР и регулируемые ими гены, кодирующие синтез транспортеров ЖК, ферменты, участвующие в I и II фазах детоксикации ЖК, транспортные системы, ответственные за альтернативные пути экскреции желчи, и транспортные системы, участвующие в элиминации ЖК в почках [30].

Агонисты FXR

Принимая во внимание перечисленные выше данные о ключевой роли FXR в регуляции метаболизма и транспорта ЖК, этот ЯР представляет наибольший интерес с точки зрения таргетной терапии. В исследованиях на моделях холестаза, вызванного нарушением работы транспортных систем гепатоцитов у грызунов, были продемонстрированы положительные эффекты агонистов FXR, в частности синтетических агонистов — GW4064 и 6-этилхенодезоксихолевой кислоты (6-ECDCA). Такие эффекты были обусловлены подавлением функции транспортеров ЖК, ответственных за поступление ЖК в гепатоциты, угнетением синтеза желчных кислот и активацией транспортных систем, расположенных на каналикулярной мембране печеночных клеток. Следовательно, агонисты FXR могут быть эффективны у пациентов с холестатическими заболеваниями печени, вызванными нарушением функции транспортеров ЖК, например, у лиц с наследственными дефектами транспортных систем гепатоцитов, такими, как прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, у больных с холестазом при сепсисе, при внутрипеченочном холестазах беременных.

Однако наибольшую распространенность и клиническое значение имеют холестатические заболевания, связанные с обструкцией крупных (опухоль или желчнокаменная болезнь) либо мелких (первичный склерозирующий холангит) желчных протоков, а также обусловленные дуктопенией (последние стадии ПБЦ). Нарушения экспрессии и функции транспортеров ЖК в этих условиях не являются непосредственной причиной развития указанных заболеваний, но, наиболее вероятно, представляют собой следствие повреждающего действия избытка ЖК на гепатоциты. Применение в таких условиях агонистов FXR, стимулирующих ток желчи, как уже упоминалось выше, может привести к усугублению повреждения печени из-за повышения давления в желчных протоках и разрыва контактов между холангиоцитами и в итоге к прогрессированию заболевания. Описанное действие агонистов FXR было подтверждено в многочисленных исследованиях на моделях внепеченочного холестаза у животных [32].

Таким образом, агонисты FXR следует применять с осторожностью у пациентов с холестатическими заболеваниями печени, сопровождающимися обструктивным компонентом или дуктопенией. Вопросы эффективности и безопасности использования агонистов FXR в терапии таких заболеваний на ранних стадиях (при отсутствии обструкции), а также изучение различий между механизмами действия прямых и опосредованных (например, через FGF) агонистов FXR представляют собой основной предмет проводимых в настоящее время и будущих клинических исследований [32].

Агонисты PXR и CAR

PXR и CAR выступают в качестве основных регуляторов процессов детоксикации ЖК, а значит, активация этих рецепторов — другой возможный подход к терапии холестатических заболеваний печени. Лиганды PXR и CAR применяются в лечении холестаза уже в течение многих лет, несмотря на то, что механизм их действия до недавнего времени был неизвестен. Так, например, показанием к назначению рифампицина, агониста PXR, является резистентный к терапии холестирамином кожный зуд, а агонист CAR, фенобарбитал, используется в лечении желтухи и кожного зуда у пациентов с холестазом. Наряду с уменьшением выраженности указанных симптомов, применение названных лекарственных средств сопровождается лишь умеренным улучшением показателей функции печени и вызывает развитие ряда побочных эффектов, в том числе проявления гепатотоксичности примерно у 10% пациентов [32].

Изучению механизма действия агонистов PXR и CAR у животных были посвящены многочисленные исследования последних лет. Так, было показано, что использование агонистов PXR и CAR сопровождается активацией сур3a11, SULT2A1 и ферментов, участвующих в реакциях сульфатирования ЖК, что приводит к уменьшению содержания последних в крови животных, получавших такие препараты. Кроме того, применение агонистов PXR сопровождается индукцией детоксикации билирубина посредством активации конъюгации билирубина и его экскреции.

Тем не менее, вопрос о целесообразности использования агонистов этих ЯР пока не решен, поскольку известно, что такие вещества обладают гепатотоксическим действием (по крайней мере, в условиях обструкции желчных протоков) и канцерогенным эффектом (в частности, агонисты CAR). Исследования в отношении агонистов PXR и CAR должны быть направлены на создание новых, более безопасных лекарственных средств [32].

Агонисты VDR, LXR, GR

Ряд исследователей предполагают, что применение витамина D₃ или его синтетических аналогов может являться одним из направлений будущих клинических исследований в области терапии холестатических заболеваний. Между тем довольно сложные механизмы регуляции транспорта ЖК в кишечнике и метаболизма ЖК в печени, а также отрицательное влияние на FXR делают результаты таких исследований непредсказуемыми [30].

Исследования по применению агонистов LXR не проводились, однако, учитывая известные положительные эффекты лигандов LXR, указанные вещества следует рассматривать в качестве возможных вариантов терапии рассматриваемой категории больных.

ГКС, а именно преднизолон и будесонид, могут быть назначены пациентам с ПБЦ, не отвечающим на монотерапию УДХК [32]. Но вопрос о механизме реализации положительных эффектов этих препаратов в отношении печеночных проб и гистологической картины заболевания остается открытым. В настоящее время в качестве возможных объяснений такого действия предполагают противовоспалительные эффекты ГКС или влияния на транспорт и метаболизм ЖК.

Влияние на экспрессию LRH-1 и HNF-4

В литературе нет указаний и на исследования с применением препаратов или веществ, изменяющих экспрессию LRH-1. По-видимому, это объясняется многокомпонентными эффектами агонистов и антагонистов LRH-1 в отношении различных ЯР, транспортных систем гепатоцитов и белков, что, как и в случае с лигандами витамина D, делает результаты таких исследований непредсказуемыми.

Принимая во внимание описанные выше влияния HNF-4, можно сделать заключение о его важной роли в регуляции экспрессии генов, участвующих в поддержании гомеостаза ЖК. Вместе с тем исследования с применением HNF-4 в качестве препарата для лечения холестатических заболеваний печени не проводились. Основным ограничением таких работ выступает возможность развития большого количества побочных реакций на фоне применения HNF-4, поскольку этот белок участвует в процессах органогенеза и метаболизма различных веществ [32].

Заключение

Ядерные рецепторы участвуют в метаболизме и транспорте ЖК как в физиологических условиях, так и при патологии печени, в том числе при холестазе. Отдельное значение при этом отводится регуляции указанных процессов и в гепа-

тоцитах, и в энтероцитах. В условиях холестаза в результате нарушения оттока желчи в гепатоцитах накапливаются ее компоненты, которые при увеличении их содержания в клетках печени оказывают токсическое действие и способствуют активации ряда адаптивных механизмов, подразумевающих уменьшение синтеза ЖК из холестерина, ускорение процессов детоксикации и, как следствие, усиление выведения конъюгатов ЖК из организма. Существование холестатических заболеваний служит доказательством того, что реализация перечисленных выше механизмов, по-видимому, является недостаточной для предотвращения развития холестаза. Таким образом, усиление этих адаптивных процессов посредством применения лигандов ЯР в настоящее время рассматривается в качестве одного из возможных подходов к лечению пациентов с холестатическими заболеваниями печени.

Некоторые лиганды ЯР, например рифампицин, фенobarбитал и ряд препаратов растительного происхождения, используются в терапии холестаза в течение многих десятилетий. Показания к их назначению были сформулированы на основании эмпирических данных задолго до установления конкретных механизмов действия этих

лекарственных средств. Однако нельзя не отметить тот факт, что при определенных условиях, в частности наличии обструкции желчных протоков или дуктопении, которая наблюдается не только при внепеченочном холестазе, но и при первичном склерозирующем холангите, финальных стадиях ПБЦ, применение лигандов ЯР может сопровождаться ухудшением течения заболевания и усугублением поражения печени.

В настоящее время в литературе опубликованы результаты нескольких работ с использованием культур клеток, моделей заболеваний на животных, а также клинических исследований эффективности и безопасности лигандов ЯР. Данные некоторых из них являются противоречивыми и иногда не оправдывают ожидания исследователей. Тем не менее, продолжение изучения механизмов регуляции транспорта и метаболизма ЖК под действием ЯР позволит не только объяснить и уточнить характер взаимодействия последних с транспортными системами гепатоцитов, но и добиться более успешных результатов в отношении разработки и внедрения в практику новых препаратов для лечения холестатических заболеваний печени.

Список литературы

1. Холестаз: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина, Е.Н. Широковой. — М.: СИМК, 2012. — 176 с.
1. Cholestasis: Manual for physicians / ed. V.T. Ivashkin, Ye.N. Shirokova. — М.: СИМК, 2012. — 176 p.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд. — М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005. — 165 с.
2. Liver and biliary tract diseases: Manual for physicians / ed. V.T. Ivashkin. — 2 ed. — М.: Publishing house «M-Vesti», 2005. — 165 p.
3. Yue J. Cui, Lauren M. Aleksunes, Yuji Tanaka et al. Compensatory induction of liver efflux transporters in response to ANIT-induced liver injury is impaired in FXR-null mice // *Toxicological Sciences*. — 2009. — Vol. 1, N 110. — P. 47–60.
4. Ивашкин В.Т. Надинская М.Ю. Заболевания печени, протекающие с синдромом внутрипеченочного холестаза // *Consilium*. — 2002. — № 11. — С. 44–45.
4. Ivashkin V.T. Nadinskaya M.Yu. Liver disease with intrahepatic cholestasis syndrome // *Consilium*. — 2002. — N 11. — P. 44–45.
5. James L., Boyer M.D. New perspectives for the treatment of cholestasis (Lessons from basic science applied clinically) // *J. Hepatol.* — 2007. — Vol. 3, N 46. — P. 365–371.
6. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Бувеевовой. — М.: Изд. Дом «М-Вести», 2001. — 32 с.
6. Autoimmune liver diseases in practice of a clinician / ed. V.T. Ivashkin, A.O. Buyeverov. — М.: Publishing house «M-Vesti», 2001. — 32 p.
7. Trauner M., Meier P.J., Boyer J.L. Molecular pathogenesis of cholestasis // *N. Eng. J. Med.* — 1998. — N 339. — P. 1217–1227.
8. Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2010. — Т. 20, № 4. — С. 7–15.
8. Ivashkin V.T. Nuclear receptors and liver disease // *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* — 2010. — Vol. 20, N 4. — P. 7–15.
9. Linja M.J., Porkka K.P., Kang Z. et al. Expression of androgen receptor coregulators in prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* — 2004. — Vol. 3, N 10. — P. 1032–1040.
10. Klinge C.M., Bodenmer D.L., Desai D. et al. Binding of type II nuclear receptors and estrogen receptor to full and half-site estrogen response elements *in vitro* // *Nucleic Acids Res.* — 1997. — Vol. 10, N 25. — P. 1903–1912.
11. Seol W., Choi H.S., Moore D.D. Isolation of proteins that interact specifically with the retinoid X receptor: two novel orphan receptors // *Mol. Endocrinol.* — 1995. — N 9. — P. 72–85.
12. Forman B.M., Goode E., Chen J. et al. Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites // *Cell*. — 1995. — N 81. — P. 687–693.
13. Makishima M., Okamoto A.Y., Repa J.J. et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids // *Science*. — 1999. — N 284. — P. 1362–1365.
14. Parks D.J., Blanchard S.G., Bledsoe R.K. et al. Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor // *Science*. — 1999. — N 284. — P. 1365–1368.
15. Yan Zhu, Fei Li, Grace L. Guo. Tissue-specific function of farnesoid X receptor in liver and intestine // *Pharmacol. Res.* — 2011. — Vol. 4, N 63. — P. 259–265.
16. Kullak-Ublick G.A., Stieger B., Meier P.J. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease // *Gastroenterology*. — 2004. — N 126. — P. 322–342.
17. Marschall H.U., Wagner M., Zollner G. et al. Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans // *Gastroenterology*. — 2005. — N 129. — P. 476–485.
18. Кузнецова Е.Л., Широкова Е.Н. Гепатобилиарные транспортеры (OATP2 и BSEP) в ткани печени пациентов с холестатическими заболеваниями печени на фоне проводимой терапии // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2007. — Т. 17, № 2. — С. 28–34.

18. Kuznetsova Ye.L., Shirokova Ye.N. Hepatobiliary transporters (OATP2 and BSEP) in liver tissue at cholestatic liver diseases on a treatment background // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2007. — Vol. 17, N 2. — P. 28–34.
19. Stedman C., Liddle C., Coulter S. et al. Benefit of farnesoid X receptor inhibition in obstructive cholestasis // PNAS. — 2006. — Vol. 103, N 30. — P. 1323–1328.
20. Wagner M., Fickert P., Zollner G. et al. Role of farnesoid X receptor in determining hepatic ABC transporter expression and liver injury in bile duct-ligated mice // Gastroenterology. — 2003. — N 125. — P. 825–838.
21. Crawford J.M. Pathology of cholestasis // Molecular pathogenesis of cholestasis / Eds. M. Trauner, P.L.M. Jansen. — Georgetown, TX: Landes Bioscience, 2003. — P. 149–169.
22. Soroka C.J., Lee J.M., Azzaroli F., Boyer J.L. Cellular localization and up-regulation of multidrug resistance-associated protein 3 in hepatocytes and cholangiocytes during obstructive cholestasis in rat liver // Hepatology. — 2001. — N 33. — P. 783–791.
23. Zollner G., Fickert P., Silbert D. et al. Adaptive changes in hepatobiliary transporter expression in primary biliary cirrhosis // J. Hepatol. — 2003. — N 38. — P. 717–727.
24. Zhang B., Xie W., Krasowski M.D. PXR: a xenobiotic receptor of diverse function implicated in pharmacogenetics // Pharmacogenomics. — 2008. — Vol. 11, N 9. — P. 1695–1709.
25. Jonkera J.W., Liddle C., Downes M. FXR and PXR: Potential therapeutic targets in cholestasis // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 2012. — N 130. — P. 147–158.
26. Han S., Chiang J.Y.L. Mechanism of vitamin D receptor inhibition of cholesterol 7 α -hydroxylase gene transcription in human hepatocytes // DMD. — 2009. — Vol. 37, N 3. — P. 469–478.
27. Segura C., Alonso M., Fraga C. et al. Vitamin D receptor ontogenesis in rat liver // Histochem. Cell Biol. — 1999. — N 112. — P. 163–167.
28. Berger U., Wilson P., McClelland R.A. et al. Immunocytochemical detection of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in normal human tissues // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — N 67. — P. 607–613.
29. Matsubara T., Yoshinari K., Aoyama K. et al. Role of vitamin D receptor in the lithocholic acid-mediated CYP3A induction *in vitro* and *in vivo* // Drug. Metab. Dispos. — 2008. — N 36. — P. 2058–2063.
30. Zollner G., Marschall H.U., Wagner M., Trauner M. Role of nuclear receptors in the adaptive response to bile acids and cholestasis: Pathogenetic and therapeutic considerations // Mol. Pharm. — 2006. — Vol. 3, N 3. — P. 231–251.
31. McCarthy T.C., Li X., Sinal C.J. Vitamin D receptor-dependent regulation of colon multidrug resistance-associated protein 3 gene expression by bile acids // J. Biol. Chem. — 2005. — Vol. 24, N 280. — P. 23232–23242.
32. Zollner G., Trauner M. Nuclear receptors as therapeutic targets in cholestatic liver diseases // Br. J. Pharmacol. — 2009. — N 156. — P. 7–27.
33. Saini S.P.S., Sonoda J., Xu L. et al. A novel constitutive androstane receptor-mediated and CYP3A-independent pathway of bile acid detoxification // Mol. Pharmacol. — 2004. — N 65. — P. 292–300.
34. Assem M., Schuetz E.G., Leggas M. et al. Interactions between hepatic MRP4 and Sult2a as revealed by the constitutive androstane receptor and MRP4 knockout mice // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 21, N 279. — P. 22250–22257.
35. Uppal H., Saini S.P., Moschetta A. et al. Activation of LXRs prevents bile acid toxicity and cholestasis in female mice // Hepatology. — 2007. — Vol. 2, N 45. — P. 422–432.
36. Verreault M., Senekeo-Effenberger K., Trottier J. et al. The liver X-receptor alpha controls hepatic expression of the human bile acid-glucuronidating UGT1A3 enzyme in human cells and transgenic mice // Hepatology. — 2006. — Vol. 2, N 44. — P. 368–378.
37. Ивашкин В.Т. Иммунный гомеостаз и иммунные заболевания печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктol. — 2009. — Т. 19, № 3. — С. 4–12.
37. Ivashkin V.T. Immune homeostasis and immune liver diseases // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2009. — Vol. 19, N 3. — P. 4–12.
38. Tanaka H., Makino I. Ursodeoxycholic acid-dependent activation of the glucocorticoid receptor // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1992. — Vol. 2, N 188. — P. 942–948.
39. Miura T., Ouchida R., Yoshikawa N. et al. Functional modulation of the glucocorticoid receptor and suppression of NF-kappaB-dependent transcription by ursodeoxycholic acid // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 50, N 276. — P. 47371–47378.
40. Eloranta J.J., Jung D., Kullak-Ublick G.A. The human Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide gene is activated by glucocorticoid receptor and peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , and suppressed by bile acids via a small heterodimer partner-dependent mechanism // Mol. Endocrinol. — 2006. — Vol. 1, N 20. — P. 65–79.
41. Jung D., Fantin A.C., Scheurer U. et al. Human ileal bile acid transporter gene ASBT (SLC10A2) is transactivated by the glucocorticoid receptor // Gut. — 2004. — Vol. 1, N 53. — P. 78–84.
42. Arenas F., Hervias I., Uriz M. et al. Combination of ursodeoxycholic acid and glucocorticoids upregulates the AE2 alternate promoter in human liver cells // J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 2, N 118. — P. 695–709.
43. Pascussi J.M., Drocourt L., Fabre J.M. et al. Dexamethasone induces pregnane X receptor and retinoid X receptor- α expression in human hepatocytes: synergistic increase of CYP3A4 induction by pregnane X receptor activators // Mol. Pharmacol. — 2000. — Vol. 2, N 58. — P. 361–372.
44. Pascussi J.M., Gerbal-Chaloin S., Drocourt L. et al. The expression of CYP2B6, CYP2C9 and CYP3A4 genes: a tangle of networks of nuclear and steroid receptors // Biochim. Biophys. Acta. — 2003. — Vol. 3, N 1619. — P. 243–253.
45. Geier A., Wagner M., Dietrich C.G., Trauner M. Principles of hepatic organic anion transporter regulation during cholestasis, inflammation and liver regeneration // Biochim. Biophys. Acta. — 2007. — N 1773. — P. 283–308.