

ВЗГЛЯД НА НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ



© Е.Е. Мишина^{1*}, А.Ю. Майоров¹, А.В. Боголюбова², П.О. Богомолов³, М.В. Мациевич³, К.Ю. Кокина³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия;

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самым распространенным заболеванием печени повсеместно и считается печеночной манифестацией метаболического синдрома. В настоящее время не существует средств этиотропной терапии НАЖБП, ввиду чего ведется активный поиск новых методов лечения. А пока используются препараты для лечения коморбидных состояний, таких как дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет 2 типа, которые в той или иной степени присутствуют у пациентов. В данном обзоре рассмотрены препараты, которые применяются у пациентов с НАЖБП и сопутствующими коморбидными состояниями, а также рассмотрены новые стратегии регресса изменений в печеночной ткани при НАЖБП. На наш взгляд, одной из перспективных групп лекарственных препаратов являются агонисты фарнезоидного X-рецептора (FXR). FXR относится к группе ядерных рецепторов, являющихся лиганд-активируемыми транскрипционными факторами, которые регулируют гены, вовлеченные в метаболизм. Таким образом, оказывая влияние на углеводный, жировой обмен, обмен желчных кислот, а также на воспалительные процессы в печени для обеспечения метаболического гомеостаза, агонисты FXR могут претендовать на роль нового многообещающего препарата для лечения НАЖБП и коморбидных состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени; сахарный диабет; инсулинорезистентность; агонисты фарнезоидного X-рецептора (FXR); неалкогольный стеатогепатит; ожирение.

A LOOK AT NEW THERAPEUTIC OPPORTUNITIES IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

© Ekaterina E. Mishina^{1*}, Alexander Y. Mayorov¹, Apollinariya V. Bogolyubova², Pavel O. Bogomolov³, Maria V. Matsievich³, Ksenia Y. Kokina³

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

³M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease worldwide, and is considered to be the liver manifestation of metabolic syndrome. Currently, there is no etiotropic treatment of NAFLD, so an active research for new methods of treatment is underway. In the meantime, drugs are used to treat comorbid conditions, such as dyslipidemia, arterial hypertension, obesity, type 2 diabetes, which are present in varying degrees in patients. This review considers medications that are used in patients with NAFLD and related concomitant features, and also describes new strategies for regressing changes in liver tissue in NAFLD. In our opinion, one of the promising groups of drugs are agonists of the farnesoid X receptor (FXR). FXR belongs to the group of nuclear receptors, which are ligand-activated transcription factors that regulate the genes involved in metabolism. FXR agonists can claim to be a new promising drug for the treatment of NAFLD and related diseases influencing carbohydrate metabolism, fat metabolism, bile acid metabolism, as well as inflammatory processes in the liver to ensure metabolic homeostasis.

KEYWORDS: insulin resistance; diabetes mellitus; nonalcoholic fatty liver disease; farnesoid X receptor (FXR), nonalcoholic steatohepatitis; obesity.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) определяется как избыточное накопление жира в печени и является самым распространенным заболеванием этого органа в западных странах. Распространенность в общей популяции, по данным визуализирующих методов исследования, составляет 25% [1]. Предполагается, что

НАЖБП станет лидирующей причиной трансплантации печени в последующие 10 лет [2]. НАЖБП ассоциирована с сахарным диабетом (СД), инсулинорезистентностью (ИР), ожирением, артериальной гипертензией, дислипидемией, атеросклерозом и системным воспалением и считается печеночным проявлением метаболического



синдрома. На основании гистологических признаков НАЖБП представлена стеатозом и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Стеатоз определяется накоплением жировых включений в печени (более 5%) в отсутствие повреждения печеночных клеток в виде баллонной дистрофии гепатоцитов. НАСГ, более агрессивный вариант НАЖБП, определяется накоплением жировых включений в печени (более 5%) и воспалением с повреждением гепатоцитов (баллонная дистрофия) [3]. НАСГ может прогрессировать до стадии фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Метаболический дисбаланс, ведущий к избыточному накоплению жиров в печени, может быть следствием следующих процессов: возросшая доставка жиров из кишечника на фоне избыточного питания или при нарушенной функции кишечника, возросшая доставка свободных жирных кислот из неэстерифицированного пула (в основном из белой жировой ткани), возросший печеночный липогенез *de novo* из избыточного количества углеводов [4]. Когда данные процессы не могут быть компенсированы секрецией липопротеинов очень низкой плотности печенью, настает момент накопления в ней триглицеридов и свободных жирных кислот. Считается, что накопление триглицеридов является доброкачественным явлением, а липотоксичность вызывается свободными жирными кислотами и их метаболитами. Данные изменения ведут к метаболическому стрессу в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме и стресс-индуцированному ответу в виде появления свободных форм кислорода и иммунной инфильтрации ткани печени. Эти явления ведут к дальнейшему повреждению клеток органа, воспалению, апоптозу и фибротическим изменениям с участием стеллатных клеток [5].

Последняя декада была охарактеризована активным поиском эффективных методов лечения НАЖБП. Поведенческие изменения, включая нормализацию массы тела за счет соблюдения диеты и расширение физической активности, являются основными принципами лечения НАЖБП. Лекарственная терапия сфокусирована на управлении факторами риска, такими как ожирение, ИР, гипергликемия, дислипидемия, воспалительный процесс.

Учитывая тот факт, что СД 2 типа и НАЖБП имеют общие патогенетические особенности, неудивительно, что некоторые методы, используемые для лечения СД 2 типа, активно применяются и для лечения НАЖБП. Изменение образа жизни, приводящее к снижению массы тела, не только улучшает чувствительность к инсулину, но также ведет к уменьшению содержания жира в печени. Степень снижения массы тела ассоциирована со степенью улучшения гистологических параметров НАЖБП. В 12-месячном проспективном исследовании E. Vilar-Gomez и соавт. [6] показано, что все пациенты, снизившие массу тела более чем на 10%, имели улучшение показателей шкалы активности НАЖБП (NAS), у 90% пациентов отмечалось разрешение НАСГ, у 45% была регрессия фиброза. Большой процент снижения массы тела ассоциирован с большей степенью улучшения гистологических параметров НАСГ.

На данный момент нет оптимального медикаментозного лечения НАЖБП, что способствует более углу-

бленному изучению патогенеза и поиску новых терапевтических агентов. С прогрессированием НАЖБП возрастает процент смертности от сердечно-сосудистых катастроф и смертности, обусловленной осложнениями со стороны печени [7], поэтому необходимость диагностики и лечения данного заболевания не ставится под сомнение.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НАЖБП

У пациентов с НАЖБП используются не только препараты, оказывающие влияние на печеночные изменения, но и препараты для лечения коморбидных состояний, которые в той или иной степени присутствуют у пациентов.

Дислипидемия и артериальная гипертензия

Статины, применяемые для лечения дислипидемии, безопасны у пациентов с НАСГ и снижают смертность, не оказывая влияния на морфологические изменения [8]. Фибраты не показали преимуществ при НАЖБП, кроме контроля гипертриглицеридемии [9]. Сароглитазар является агонистом PPAR α/γ , применяется для лечения дислипидемии у пациентов с СД 2 типа в Индии. Эксперименты с применением лабораторных линий мышей с НАСГ привели к снижению содержания жира в печени, печеночных ферментов, также было отмечено гистологическое улучшение – снижение воспаления, баллонной дистрофии, предотвращение развития фиброза [10]. Вышеуказанные эффекты проявляются у сароглитазара более выражено, нежели чем у PPAR α , фенофибрат, или у PPAR γ , пиоглитазон. Сароглитазар показал положительное влияние на НАЖБП у пациентов с СД – улучшены показатели печеночных ферментов, гликированного гемоглобина, триглицеридов и стеатоза по данным ультразвукового метода исследования [11]. Блокаторы рецепторов ангиотензина для лечения гипертонической болезни показали дополнительный антифибротический эффект [9].

Ожирение и контроль массы тела

Орлистат и сибутрамин, применяемые для лечения ожирения, также были изучены в контексте эффективности при НАЖБП. Получены противоречивые результаты, в связи с чем данные препараты пока не могут быть рекомендованы для лечения НАЖБП. Для решения этих вопросов необходимо проведение более крупных исследований [12, 13].

Сахарный диабет 2 типа

В некоторых исследованиях показано, что примерно у 1/3 или 2/3 пациентов с СД 2 типа отмечается НАЖБП согласно различным методам диагностики [9, 14]. В настоящее время проведены многочисленные исследования, нацеленные на поиск сахароснижающего препарата, который мог бы повлиять на патологические изменения при НАСГ. Такой противодиабетический препарат должен снижать вес, сокращать кардиоваскулярные события, предотвращать развитие поздних стадий НАЖБП, а также иметь низкую стоимость, долгосрочную безопасность и улучшать качество жизни [15]. Из огромного выбора сахароснижающих препаратов на рынке для лечения НАСГ пока признан только пиоглитазон, что подтверждено биопсией [3].

- **Метформин.**

Являясь сахароснижающим препаратом первой линии, метформин эффективно снижает печеночную и периферическую ИР, уменьшает эндогенную продукцию глюкозы путем ингибирования комплекса 1 митохондриальной дыхательной цепи. Тем не менее лечение метформином не уменьшает содержание жира или экспрессию воспалительных маркеров при НАЖБП. В связи с этим метформин не рекомендован для лечения НАЖБП, хотя его применение ассоциировано со снижением числа выявлений гепатоцеллюлярной карциномы и внепеченочных злокачественных опухолей [3].

- **Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4).**

Инкретиномиметики, включая аГПП-1, используются для лечения СД 2 типа и ожирения. Они стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина, уменьшают липогенез *de novo*, приводят к снижению массы тела, ИР и уровня циркулирующих печеночных трансaminaз. аГПП-1 являются очень привлекательным и многообещающим методом лечения НАЖБП, однако пока еще неизвестно, имеет ли данная группа препаратов прямой эффект на гепатоциты, уменьшая печеночный стеатоз и воспаление, или же их эффект достигается за счет снижения массы тела. К настоящему времени проведены исследования с применением мышиных моделей, в которых показано улучшение гистологических параметров НАСГ [16, 17]. В 2016 г. закончена II фаза рандомизированного контролируемого исследования LEAN [18], посвященного безопасности и эффективности лираглутида при НАСГ. В данное исследование были включены 52 пациента с НАСГ с СД 2 типа – 17 пациентов и без – 35; 26 из них получали лираглутид в дозе 1,8 мг в течение 48 нед, остальные – плацебо. 39% пациентов из группы, получавшей лираглутид, достигли первичной конечной точки (разрешение НАСГ без ухудшения фиброза), в группе плацебо же данный параметр был равен 9% ($p=0,019$). Таким образом, лечение пациентов с СД 2 типа и НАЖБП аГПП-1 является методом, который требует дальнейшего изучения для полноценного понимания их терапевтического потенциала и механизмов, лежащих в основе их эффективности (помимо снижения массы тела и нормализации показателей гликемии). Также инициированы исследования другого препарата из группы аГПП-1 – семаглутида. В исследованиях как лираглутида, так и семаглутида отмечено снижение сердечно-сосудистых событий [19, 20]. В настоящее время проводится II фаза клинического исследования препарата семаглутид у пациентов с НАСГ и фиброзом.

Ситаглиптин из группы иДПП-4 также был оценен в качестве препарата для лечения НАЖБП. Между тем уменьшения содержания жира в печени или фиброза у пациентов с предиабетом или диабетом по данным МР-спектроскопии отмечено не было [21]. Влияние ситаглиптина на НАЖБП было рассмотрено еще в одном исследовании, отмечено улучшение гистологических параметров у пациентов с СД 2 типа, однако в исследовании были включены только 15 пациентов без группы контроля, поэтому данные результаты следует интерпретировать с осторожностью [22]. Таким образом, необходимо проведение дальнейшей оценки влияния и-ДПП4 на НАЖБП.

- **Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2).**

иНГЛТ-2 ингибируют реабсорбцию глюкозы в проксимальных почечных канальцах по инсулин-независимому механизму, что приводит к снижению концентрации глюкозы в крови. При их применении также отмечается снижение массы тела. В настоящее время на рынке наиболее известны четыре препарата из этой группы: дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин. В 2016 г. представлены результаты исследования, согласно которым, эмпаглифлозин ассоциирован со снижением сердечно-сосудистой смертности [23]. Исследования, проведенные на лабораторных животных, показали, что ингибиторы иНГЛТ-2, в дополнение к снижению концентрации глюкозы в крови, приводят к уменьшению печеночной аккумуляции триглицеридов, маркеров воспаления, фиброза [24, 25]. Назначение канаглифлозина (100 или 300 мг ежедневно) в течение 52 нед ассоциировано с уменьшением в плазме печеночных аминотрансфераз, особенно в большей дозе, но его влияние на печеночную гистологию неизвестно [26]. Принимая во внимание, что препараты данной группы снижают уровень глюкозы, способствуют снижению массы тела и могут улучшать чувствительность к инсулину, они введены во все алгоритмы лечения СД 2 типа и стали объектом исследования как препараты для лечения НАЖБП у пациентов с СД 2 типа.

- **Тиазолидиндионы.**

Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPAR), являются ядерными рецепторами, которые играют ключевую роль в регуляции метаболизма липидов и чувствительности к инсулину. Один из препаратов данной группы используется как для лечения СД, так и для лечения НАСГ [3]. Пиоглитазон является агонистом PPAR- γ . По данным метаанализа, он улучшает печеночный стеатоз, воспаление и фиброз у пациентов с НАСГ с и без СД [27]. В другой работе рассмотрены его кардиометаболические преимущества: снижение смертности, инфаркта миокарда. В то же время его применение было связано с развитием застойной сердечной недостаточности, несмотря на снижение смерти от сердечно-сосудистых событий [28]. В 2010 г. опубликованы результаты масштабного контролируемого рандомизированного исследования PIVENS [29], в котором приняли участие 247 пациентов с подтвержденным диагнозом НАСГ без СД. Пациенты получали пиоглитазон, витамин Е или плацебо в течение 96 нед. На фоне приема пиоглитазона пациенты не достигли первичной конечной точки (улучшение гистологических параметров НАСГ), однако продемонстрировано уменьшение печеночного стеатоза, воспаления и уровня печеночных ферментов. По данным метаанализа С. Piccinini и соавт. [30], отмечено также улучшение фиброза. Но стоит обратить внимание и на негативные стороны лечения данным препаратом. Средняя прибавка массы тела у пациентов, принимавших пиоглитазон, составила 4,7 кг (в группе, получавшей плацебо, данный показатель был равен 0,7 кг) [29]. Не остались без внимания вопросы долгосрочной безопасности пиоглитазона. В исследовании 2011 г., целью которого являлся анализ ассоциации развития такого нежелательного явления, как рак мочевого пузыря, с приемом пиоглитазона, такая ассоциация выявлена [31]. В более позднем

исследовании 2016 г. данные опасения повторились [32]. Кроме того, исследование показали, что применение тиазолидинионов повышает риск развития остеопороза [33]. Таким образом, как европейская, так и американская ассоциации по изучению НАЖБП рекомендуют использовать пиоглитазон для лечения НАСГ у отдельных групп пациентов, учитывая риски развития вышеуказанных явлений [3, 34].

ЛЕЧЕНИЕ НАЖБП И АНТИОКСИДАНТЫ

Витамин Е, препарат первой линии для лечения НАЖБП в случае, когда изменение образа жизни оказалось неэффективным, является наиболее изученным антиоксидантом, оказывающим терапевтическое влияние на данное заболевание. В исследовании PIVENS [29] группа пациентов принимали 800 мг витамина Е в день, на фоне чего была достигнута первичная конечная точка – снижение показателя активности НАЖБП, а также улучшились показатели АЛТ, печеночного стеатоза и воспаления, что способствует разрешению НАСГ. В исследовании SELECT [35] было показано возрастание риска развития рака простаты на фоне лечения витамином Е. В метаанализе, посвященном связи лечения витамином Е с возникновением инсульта, присутствуют данные об увеличении частоты геморрагического и уменьшении ишемического инсульта [36]. Следовательно, перед назначением данной терапии все риски должны быть обсуждены с пациентом.

ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ. ПРЕПАРАТЫ, ПРОХОДЯЩИЕ II/III ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Новые поколения агонистов PPAR

Элафибранор является агонистом PPAR α/δ . В экспериментах с использованием лабораторных мышей при применении этого препарата было показано улучшение показателей стеатоза, воспаления и фиброза [37]. В исследовании Golden 505 [38] проводилась оценка комбинированного агониста PPAR α/δ и предполагалось достижение двойного положительного эффекта: на липидный метаболизм через PPAR α -рецепторы и на чувствительность к инсулину через PPAR δ -рецепторы. При анализе полученных данных было отмечено разрешение НАСГ, которое определяется исчезновением баллонной дистрофии вместе с воспалением (или персистенцией мягкой степени воспаления) без ухудшения фиброза на фоне перорального приема 120 мг препарата пациентами с NAS \geq 4. В то же время данная стратегия лечения была неэффективна при NAS \leq 4. В настоящее время идет III фаза исследования.

MSDC-0602 является представителем нового поколения тиазолидинионов, который обладает сниженной по сравнению с предшественниками способностью связываться с PPAR γ , что, предположительно, снижает риск набора массы тела, отеков и переломов. На данный момент проведено исследование на мышинных моделях, в котором отмечено улучшение показателей углеводного обмена, уменьшение задержки жидкости и меньший прирост адипонектина в сравнении с лечением пиоглитазоном [39]. В недавно проведенном исследовании на мышинных моделях [40] с НАСГ обнаружено снижение тран-

саминаз, предотвращение развития фиброза и снижение экспрессии маркеров активации стеллатных клеток.

Противовоспалительные и антиапоптотические препараты

Ценикривирок блокирует хемокиновые рецепторы CCR2 и CCR5, уменьшает количество CD14, который включен в активацию воспалительных клеток [41]. Данные хемокиновые рецепторы экспрессируются на различных иммунных клетках, в том числе и на клетках Купфера. После повреждения печени клетки Купфера начинают синтезировать CCL2, что приводит к инициации локального воспаления в результате привлечения и дальнейшей активации воспалительных иммунных клеток, таких как моноциты. В печени они созревают до макрофагов и секретируют различные провоспалительные цитокины, приводящие к активации звездчатых клеток и усугублению повреждения печени [42]. Во II фазе исследования, в которой принимали участие пациенты с НАСГ и ожирением, отмечено уменьшение степени фиброза в результате применения ценикривирока, однако не была достигнута первичная конечная точка – снижение в 2 раза параметров шкалы оценки активности НАЖБП [43].

Эмриказан является пан-ингибитором каспаз. В настоящий момент исследуется его влияние на пути воспаления и апоптоза при НАЖБП. В экспериментах с применением мышинных моделей продемонстрировано улучшение гистологических параметров НАЖБП [44]. На данный момент проводится многоцентровое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, в которое включены пациенты с подтвержденным диагнозом НАСГ с фиброзом (NCT02686762); первичной конечной точкой служит улучшение показателей фиброза без ухудшения показателей стеатогепатита, а вторичными – разрешение НАСГ, улучшение шкалы оценки активности НАЖБП и снижение печеночных ферментов.

Ингибирование липогенеза de novo

Арамхол является ингибитором стеароил-СоА дегидратазы-1 (SCD-1) и представляет собой конъюгат из 2 природных компонентов – холевой и арахидоновой кислот. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 60 пациентов с подтвержденным диагнозом НАЖБП, получавших 100 или 300 мг арамхола в течение 3 мес, было показано снижение содержания жира в печени у пациентов, получавших 300 мг по сравнению с плацебо и теми, кто получал 100 мг исследуемого препарата. В то же время улучшения метаболических параметров и уровня печеночных ферментов не отмечалось [45].

Проводятся дальнейшие исследования препаратов, направленных на уменьшение жира в печени, таких как ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы, который уменьшает липогенез *de novo*, и агонист рецептора тиреоидных гормонов β (TR- β), уменьшающий печеночный стеатоз по результатам экспериментов с применением лабораторных животных.

Препараты, направленные на фиброз

По данным исследования M. Ekstedt [46], стадия печеночного фиброза является предиктором общей смертности и смертности от заболеваний печени. Ввиду этого разработка стратегий влияния на различные элементы фиброгенеза является высокоэффективной и ожидаемой линией исследовательских работ.

Симтузумаб – моноклональное антитело против лизилоксидазоподобного фермента-2 (LOXL-2), способствующего развитию фиброза за счет формирования поперечных связей коллагена I типа и эластина и экспрессирующегося в печени [47]. В 2012 г. инициировано рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, которое дало ответы на вопросы об эффективности симтузумаба в отношении предотвращения прогрессии фиброза у пациентов с НАСГ. Однако в 2018 г. были опубликованы данные [48] о неэффективности препарата, на который возлагались большие надежды.

Селонсертиб является ингибитором апоптоз-сигнал-регулирующей киназы 1 (ASK1). Активированный ASK1 индуцирует апоптоз и фиброз. На модельных лабораторных животных с НАСГ было показано, что ингибитор ASK1 не только улучшает метаболические параметры, ассоциированные с НАСГ, но и индуцирует снижение содержания печеночного жира, воспаления и фиброза [49]. В 2017 г. завершилось клиническое исследование по изучению влияния и безопасности монотерапии селонсертибом и комбинации данного препарата с симтузумабом у пациентов с НАСГ [50]. Результаты показали, что селонсертиб способствует уменьшению фиброза 2–3 стадии у пациентов с НАСГ, однако для оценки долгосрочных результатов необходимо проведение дальнейших исследований.

Модуляция кишечного микробиома как новый терапевтический потенциал

Нарушение кишечно-печеночного барьера является частью патогенеза НАЖБП ввиду того, что микрофлора и ее продукты (например, липополисахариды) вызывают массивный воспалительный ответ в печени [51]. Таким образом, управление составом кишечного микробиома может стать новой стратегией в лечении заболевания, однако необходимо проведение дальнейших исследований для более глубокого изучения проблемы.

Агонисты фарнезоидного X-рецептора

Ядерные рецепторы являются лиганд-активируемыми транскрипционными факторами, которые регулируют гены, вовлеченные в метаболизм. Ядерные рецепторы чувствительны ко многим природным и синтетическим лигандам. В последнее время множество исследований и сообщений посвящено фарнезоидному X-рецептору (FXR), регулирующему печеночный глюконеогенез и липогенез, а также воспалительные процессы в печени для обеспечения метаболического гомеостаза [52].

Экспрессия FXR выявлена в ткани печени, почек, кишечника и коре надпочечников. Установлено, что первичные желчные кислоты являются эндогенными лигандами FXR [53]. Выделено четыре изоформы: FXR α 1, FXR α 2, FXR β 1 и FXR β 2. В ткани печени в основном экспрессируются изоформы FXR α .

РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

FXR регулирует синтез желчных кислот, который происходит в гепатоцитах по двум путям: классическому и альтернативному [54]. Первичные желчные кислоты – холевая и хенодезоксихолевая – являются конечными продуктами этих двух путей. Вторичные желчные кислоты – дезоксихолевая и литохолевая – образуются

из первичных в кишечнике под действием кишечной микрофлоры. Ключевыми ферментами в синтезе желчных кислот являются *холестерол 7 α -гидроксилаза* (CYP7A1) (фермент классического пути) и *стерол-27-гидроксилаза* (CYP27A1) (фермент альтернативного пути). Преобразованные из холестерина в гепатоцитах желчные кислоты конъюгируются с таурином и/или глицерином и затем поступают в желчный пузырь. Во время приема пищи желчные кислоты секретируются в тонкую кишку, но 95% секретированных желчных кислот транспортируются обратно в печень через портальную вену. Поскольку желчные кислоты являются детергентами, их избыточная аккумуляция в гепатоцитах ведет к токсическому поражению клеток, вызывая оксидативный стресс, воспаление, некроз и даже фиброз и цирроз [55]. FXR играет ключевую роль в гомеостазе желчных кислот в связи с регуляцией генов, вовлеченных в их синтез. Желчные кислоты связываются с FXR, индуцируя транскрипцию малого гетеродимерного белка (SHP), что в свою очередь вызывает супрессию экспрессии гена CYP7A1, снижая синтез желчных кислот в печени. Помимо печеночной регуляции синтеза желчных кислот, энтероциты также вовлечены в процесс регуляции метаболизма желчных кислот. В то время как желчные кислоты активируются в кишечнике, FXR индуцирует экспрессию фактора роста фибробластов 15/19 (FGF15/19) в энтероцитах. Секретируемый FGF15/19 попадает в печень через портальную вену и связывается с рецептором FGFR4, что приводит к активации JNK сигнального пути, снижающего экспрессию CYP7A1. Таким образом, активация FXR как в гепатоцитах, так и в энтероцитах может снижать уровень синтеза желчных кислот [52].

РЕГУЛЯЦИЯ УГЛЕВОДНОГО И ЖИРОВОГО ОБМЕНА

FXR регулирует экспрессию генов, вовлеченных в метаболизм глюкозы и липидов. Показано, что активация FXR уменьшает печеночный глюконеогенез, подавляет гликолиз и индуцирует синтез гликогена [56]. Однако исследования *in vitro* показали противоречивые результаты – одни исследования продемонстрировали, что агонист FXR ингибирует экспрессию фосфоенолпируват-карбоксикиназы (PEPCK) – ключевого фермента глюконеогенеза и глюкозо-6-фосфатазы (ключевого фермента, участвующего в поставке глюкозы из гепатоцитов в циркуляцию) [57]. В то время как другие исследования показали, что активация FXR повышает экспрессию PEPCK и продукцию глюкозы в гепатоцитах [58]. В исследовании на мышах дикого типа показано, что на фоне диеты, обогащенной холевой кислотой, отмечается снижение уровня тощачковой глюкозы, так же как и уровня мРНК PEPCK и глюкозо-6-фосфатазы, что укрепляет гипотезу о том, что регуляторный путь FXR-SHP подавляет глюконеогенез [59].

В исследовании D. Duran-Sandoval 2004 г. [60] изучалось, как экспрессия гена FXR регулируется в условиях измененного метаболизма глюкозы. Было продемонстрировано, что печеночная экспрессия FXR снижается у крыс с СД 2 типа. В экспериментах на первичных линиях гепатоцитов крыс было показано, что экспрессия FXR регулируется глюкозой и инсулином: инсулин подавляет экспрессию гена FXR, тогда как Д-глюкоза повышает

уровень мРНК и белка FXR [60]. Эта регуляция осуществляется посредством метаболитов глюкозы пентозофосфатного пути.

FXR влияет на сигнальные пути инсулина. Исследования на животных показали, что нарушенный сигнальный путь FXR индуцирует ИР и повышенную продукцию глюкозы печенью. Таким образом, подавляя печеночный глюконеогенез, FXR оказывает влияние на углеводный метаболизм [61, 62]. FXR-нокаутированные мыши (FXR^{-/-}) демонстрируют снижение жировой массы и периферическую ИР по данным гиперинсулинемических эугликемических клэмп-тестов [63]. В то же время активация FXR его синтетическим агонистом GW4064 улучшает чувствительность к инсулину у мышей линии ob/ob [62]. На молекулярном уровне отсутствие FXR ассоциировано с некорректной активацией Akt в жировой ткани и в меньшей степени – в скелетной мускулатуре. В исследованиях *in vitro* при использовании мышинных эмбриональных клеток было показано, что FXR может играть роль модулятора дифференцировки адипоцитов. В исследованиях *in vivo*, проведенных с использованием линии мышей с нокаутом гена FXR, была продемонстрирована повышенная регуляция мышечных PPAR α - β / δ метаболических путей, потенциально связанных с повышенным содержанием свободных жирных кислот в плазме крови. Приведенные данные указывают на то, что FXR играет важную роль в этиологии ИР. Однако молекулярные механизмы периферической ИР у FXR-нокаутированных мышей пока неизвестны. Предполагается, что данное явление может быть ассоциировано с повышенными уровнями циркулирующих свободных жирных кислот и накопленных триглицеридов [64]. Также высказана гипотеза о роли индукции FGF19 и FGF21 в увеличении чувствительности к инсулину у FXR-нокаутированных мышей [65]. Интересное наблюдение было сделано Руан К.К. и соавт. [66]: снижение массы тела и улучшение чувствительности к инсулину после рукавной гастропластики практически отсутствовали у FXR-нокаутированных мышей, что предполагает вклад FXR в вышеуказанные процессы.

FXR вносит значительный вклад в липогенез. Расширенные исследования показали, что у FXR-нокаутированных мышей метаболизм липидов нарушен – отмечаются повышенные показатели триглицеридов и холестерина [67]. У мышей же дикого типа на фоне лечения агонистом FXR GW4064 было отмечено снижение уровня триглицеридов [61]. Учитывая, что НАЖБП характеризуется накоплением триглицеридов внутри гепатоцитов за счет нарушения баланса между поступлением и выведением из них триглицеридов, в контексте терапии заболевания важно повлиять на данный патогенетический механизм. Этот дисбаланс является результатом нарушения одного или более из следующих четырех процессов: 1) поглощение печенью жирных кислот, липопротеинов и глюкозы; 2) *de novo* синтез триглицеридов; 3) распад триглицеридов и окисление жирных кислот; 4) секреция липопротеинов в форме ЛПОНП [68]. Печеночный липогенез в основном регулируется за счет стерол-регуляторного-элемент-связывающего белка-1 (SREBP-1c). Активация FXR подавляет экспрессию SREBP-1c через активацию SP1, что предотвращает синтез избытка жирных кислот и чрезмерную продукцию триг-

лицеридов [69]. FXR также демонстрирует возможность усиливать элиминацию триглицеридов. Было отмечено, что FXR участвует в регуляции генов, вовлеченных в метаболизм липопротеинов, – аполипопротеинов С-II, А-IV и С-III [70]. Стоит отметить, что активация FXR повышает экспрессию и секрецию фактора роста фибробластов 21 (FGF21), который через подавление SREBP-1c уменьшает печеночный уровень триглицеридов [65]. Кроме того, FGF21 стимулирует глюконеогенез, окисление жирных кислот и кетогенез при длительном голодании [71].

FXR И ВОСПАЛЕНИЕ

FXR также обладает противовоспалительным действием в печени, в основном за счет супрессии сигнального пути ядерного фактора каппа В (NF- κ B). В исследованиях с использованием мышинных моделей НАЖБП было показано, что лечение агонистом FXR GW4064 уменьшает экспрессию печеночных провоспалительных цитокинов. Активация FXR уменьшает липополисахарид-индуцированную провоспалительную экспрессию цитокинов в макрофагах [72], предполагая, что FXR уменьшает воспалительный ответ в иммунных клетках. Таким образом, можно предположить, что активация FXR может привести к сдерживанию прогрессирования НАЖБП при помощи супрессии печеночного воспаления.

Учитывая повышенный интерес к FXR, ведутся клинические исследования, посвященные влиянию лечения агонистом рецептора FXR – обетихоловой кислотой, которая является синтетическим аналогом хенодезоксихолевой кислоты. К настоящему времени проведены два клинических исследования фазы II, в которых оценивались безопасность и эффективность обетихоловой кислоты у пациентов с подтвержденным НАСГ [73] и с НАЖБП и СД 2 типа [74]. Первое исследование было многоцентровым двойным слепым плацебо-контролируемым, с участием пациентов с НАЖБП и СД 2 типа, 20 из которых получали 25 мг обетихоловой кислоты, 21 – 50 мг и 23 – плацебо в течение 6 недель. Пациентам проведены гиперинсулинемические эугликемические клэмп-тесты до лечения и через 6 нед после его начала; были оценены печеночные ферменты, липидный профиль, FGF19, эндогенные желчные кислоты и маркеры фиброза. Зарегистрировано улучшение чувствительности к инсулину на фоне приема любой дозы препарата, снижение маркеров печеночного воспаления и фиброза. Кроме того, отмечено увеличение ЛПНП и FGF19, что может объяснять улучшение чувствительности к инсулину и снижение массы тела.

В 2014 г. опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования FLINT [73], которое было направлено на изучение эффективности обетихоловой кислоты у взрослых пациентов с НАЖБП без цирроза. В исследовании приняли участие 283 пациента, 141 из которых получали 25 мг обетихоловой кислоты, 142 – плацебо. На фоне 72-недельного лечения препаратом отмечено улучшение морфологических характеристик ткани печени в группе, получающей обетихоловую кислоту, – снижение стеатоза, воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов, но не разрешение НАСГ, однако при оценке индекса НОМА, тощакового инсулина отмечены их увеличения, что, в свою очередь, нуждается в более детальном изу-

чений. В 23% был отмечен побочный эффект – зуд. Также особое внимание привлекает ухудшение липидного профиля, что требует дальнейших исследований.

В 2018 г. опубликованы данные исследования, проведенного на мышах и культивируемых клетках печени человека, в котором показано, что активация FXR обетихоловой кислотой регулирует экспрессию рецептора ЛПНП и воздействует на уровень ЛПНП у мышей с нормальным липидным профилем через механизм, отличающийся от других ядерных рецепторов [75].

В настоящее время проводятся международные исследования III фазы REGENERATE (ClinicalTrials.gov: NCT02548351) у пациентов с НАСГ и фиброзом и REVERSE (ClinicalTrials.gov: NCT03439254) у пациентов с компенсированным циррозом в результате НАСГ. Если результаты II фазы подтвердятся, то понимание молекулярных механизмов и избирательная модуляция активности FXR могут привести к разработке оптимальной фармакотерапии НАСГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время витамин Е и пиоглитазон являются препаратами первой линии для лечения НАЖБП, но только у определенных групп пациентов, согласно результатам долгосрочных исследований. В то же время изменение образа жизни, направленное на снижение массы тела, может быть рекомендовано всем пациентам.

Понимание патогенеза НАЖБП и рост заболеваемости привели к поиску новых методов лечения. В настоящее время ведется множество исследований новых препаратов, направленных на разные звенья патогенеза НАЖБП. Ввиду того, что заболевание чаще протекает бессимптомно для пациента, важны хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов применения препаратов. Ввиду многофакторности заболевания существуют основания предполагать, что в будущем будут использоваться различные комбинации препаратов. Одним из многообещающих новых препаратов может считаться агонист FXR, обетихоловая кислота.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Обзор литературы подготовлен в рамках реализации научной программы, поддержанной грантом Российского научного фонда (проект №17-15-01475).

Конфликт интересов. Авторы рукописи заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Мишина Е.Е. – анализ литературы, написание текста; Майоров А.Ю. – анализ литературы, написание текста, редакционная правка; Боголюбова А.В. – анализ литературы, написание текста, редакционная правка; Богомолов П.О. – анализ литературы, написание текста, редакционная правка; Мацевич М.В. – анализ литературы, написание текста, редакционная правка; Кокина К.Ю. – анализ литературы, написание текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
2. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Second Leading Etiology of Liver Disease Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547-555. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.11.039>
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
4. Oseini AM, Sanyal AJ. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver Int*. 2017;37(1):97-103. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.13302>
5. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: The central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*. 2010;52(2):774-788. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.23719>
6. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-378.e5. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>
7. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-397.e10. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.043>
8. Tziomalos K, Athyros VG, Paschos P, Karagiannis A. Nonalcoholic fatty liver disease and statins. *Metabolism*. 2015;64(10):1215-1223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.07.003>
9. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52(1):79-104. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.23623>
10. Jain MR, Giri SR, Bhoi B, et al. Dual PPARα/γ agonist saroglitazar improves liver histopathology and biochemistry in experimental NASH models. *Liver Int*. 2018;38(6):1084-1094. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.13634>
11. Chatterjee S, Majumder A, Ray S. Observational Study of Effects of Saroglitazar on Glycaemic and Lipid Parameters on Indian Patients with Type 2 Diabetes. *Sci Rep*. 2015;5(1):7706. doi: <https://doi.org/10.1038/srep07706>
12. Watanabe K, Ueno M, Kamiya D, et al. A ROCK inhibitor permits survival of dissociated human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*. 2007;25(6):681-686. doi: <https://doi.org/10.1038/nbt1310>
13. Dasarthy S, Dasarthy J, Khiyami A, et al. Double-blind Randomized Placebo-controlled Clinical Trial of Omega 3 Fatty Acids for the Treatment of Diabetic Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(2):137-144. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.000000000000099>
14. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1):S47-S64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>
15. Sumida Y, Seko Y, Yoneda M. Novel antidiabetic medications for non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res*. 2017;47(4):266-280. doi: <https://doi.org/10.1111/hepr.12856>
16. Ding X, Saxena NK, Lin S, Gupta N, Anania FA. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology*. 2006;43(1):173-181. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.21006>
17. Mells JE, Fu PP, Sharma S, et al. Glp-1 analog, liraglutide, ameliorates hepatic steatosis and cardiac hypertrophy in C57BL/6J mice fed a Western diet. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2012;302(2):G225-G235. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00274.2011>
18. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-690. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X)

19. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
20. Jones B. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Ann Clin Biochem*. 2016;53(6):712-712. doi: <https://doi.org/10.1177/0004563216663075>
21. Joy TR, McKenzie CA, Tirona RG, et al. Sitagliptin in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol*. 2017;23(1):141. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i1.141>
22. Yilmaz Y, Yonal O, Deyneli O, et al. Effects of sitagliptin in diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Gastroenterol Belg*. 2012;75(2):240-244. PMID: 22870790
23. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME[®] trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-1534. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv728>
24. Qiang S, Nakatsu Y, Seno Y, et al. Treatment with the SGLT2 inhibitor luseogliflozin improves nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model with diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7(1):104. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-015-0102-8>
25. Honda Y, Imajo K, Kato T, et al. The Selective SGLT2 Inhibitor Ipragliflozin Has a Therapeutic Effect on Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146337. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146337>
26. Gautam A, Agrawal PK, Doneria J, Nigam A. Effects of Canagliflozin on Abnormal Liver Function Tests in Patients of Type 2 Diabetes with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Assoc Physicians India*. 2018;66(8):62-66. PMID: 31324087
27. Boettcher E, Csako G, Pucino F, et al. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(1):66-75. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04912.x>
28. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*. 2007;298(10):1180. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.298.10.1180>
29. Chalasani NP, Sanyal AJ, Kowdley KV, et al. Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design. *Contemp Clin Trials*. 2009;30(1):88-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cct.2008.09.003>
30. Mahady SE, Webster AC, Walker S, et al. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis – A systematic review and meta analysis. *J Hepatol*. 2011;55(6):1383-1390. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.03.016>
31. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the Association of Pioglitazone Use and Bladder Cancer Through Drug Adverse Event Reporting. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1369-1371. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-2412>
32. Tuccori M, Filion KB, Yin H, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ*. 2016;34(6):i1541. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i1541>
33. Lecka-Czernik B. Bone Loss in Diabetes: Use of Antidiabetic Thiazolidinediones and Secondary Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2010;8(4):178-184. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-010-0027-y>
34. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-1402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
35. Chan JM, Darke AK, Penney KL, et al. Selenium- or Vitamin E-Related Gene Variants, Interaction with Supplementation, and Risk of High-Grade Prostate Cancer in SELECT. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(7):1050-1058. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0104>
36. Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, et al. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010;341:c5702. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c5702>
37. Staels B, Rubenstrunk A, Noel B, et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2013;58(6):1941-1952. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.26461>
38. Newsome PN. Entering the GOLDEN Age for Therapies in NASH. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1073-1076. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.014>
39. Colca JR, VanderLugt JT, Adams WJ, et al. Clinical Proof-of-Concept Study With MSDC-0160, a Prototype mTOT-Modulating Insulin Sensitizer. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93(4):352-359. doi: <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.10>
40. McCommis KS, Hodges WT, Brunt EM, et al. Targeting the mitochondrial pyruvate carrier attenuates fibrosis in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2017;65(5):1543-1556. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.29025>
41. Townsend SA, Newsome PN. Review article: new treatments in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(5):494-507. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.14210>
42. Tacke F. Cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(3):301-311. doi: <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1442436>
43. Friedman S, Sanyal A, Goodman Z, et al. Efficacy and safety study of cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in adult subjects with liver fibrosis: CENTAUR Phase 2b study design. *Contemp Clin Trials*. 2016;47(3):356-365. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cct.2016.02.012>
44. Barreyro FJ, Holod S, Finocchietto P, et al. The pan-caspase inhibitor Emricasan (IDN-6556) decreases liver injury and fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2015;35(3):953-966. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.12570>
45. Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, et al. The Fatty Acid–Bile Acid Conjugate Aramchol Reduces Liver Fat Content in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(12):2085-2091.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.038>
46. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-1554. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.27368>
47. Barry-Hamilton V, Spangler R, Marshall D, et al. Allosteric inhibition of lysyl oxidase–like-2 impedes the development of a pathologic microenvironment. *Nat Med*. 2010;16(9):1009-1017. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2208>
48. Harrison SA, Abdelmalek MF, Caldwell S, et al. Simtuzumab Is Ineffective for Patients With Bridging Fibrosis or Compensated Cirrhosis Caused by Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1140-1153. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.006>
49. Budas G, Karnik S, Jonnson T, et al. Reduction of Liver Steatosis and Fibrosis with an Ask1 Inhibitor in a Murine Model of Nash is Accompanied by Improvements in Cholesterol, Bile Acid and Lipid Metabolism. *J Hepatol*. 2016;64(2):S170. doi: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(16\)01686-X](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(16)01686-X)
50. Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, et al. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial. *Hepatology*. 2018;67(2):549-559. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.29514>
51. Compare D, Coccoli P, Rocco A, et al. Gut–liver axis: The impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(6):471-476. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2012.02.007>
52. Kim S-G, Kim B-K, Kim K, Fang S. Bile Acid Nuclear Receptor Farnesoid X Receptor: Therapeutic Target for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Endocrinol Metab*. 2016;31(4):500. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.4.500>
53. Makishima M. Identification of a Nuclear Receptor for Bile Acids. *Science (80-)*. 1999;284(5418):1362-1365. doi: <https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1362>
54. Chiang JYL. Bile Acid Regulation of Gene Expression: Roles of Nuclear Hormone Receptors. *Endocr Rev*. 2002;23(4):443-463. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2000-0035>
55. Allen K, Jaeschke H, Copple BL. Bile Acids Induce Inflammatory Genes in Hepatocytes. *Am J Pathol*. 2011;178(1):175-186. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.11.026>
56. Claudel T, Staels B, Kuipers F. The Farnesoid X Receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(10):2020-2030. doi: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000178994.21828.a7>

57. De Fabiani E, Mitro N, Gilardi F, Caruso D, Galli G, Crestani M. Coordinated Control of Cholesterol Catabolism to Bile Acids and of Gluconeogenesis via a Novel Mechanism of Transcription Regulation Linked to the Fasted-to-fed Cycle. *J Biol Chem*. 2003;278(40):39124-39132. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M305079200>
58. Stayrook KR, Bramlett KS, Savkur RS, et al. Regulation of Carbohydrate Metabolism by the Farnesoid X Receptor. *Endocrinology*. 2005;146(3):984-991. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2004-0965>
59. Ma K. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2006;116(4):1102-1109. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI25604>
60. Duran-Sandoval D, Mautino G, Martin G, et al. Glucose Regulates the Expression of the Farnesoid X Receptor in Liver. *Diabetes*. 2004;53(4):890-898. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.4.890>
61. Zhang Y, Lee FY, Barrera G, et al. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103(4):1006-1011. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0506982103>
62. Cariou B, van Harmelen K, Duran-Sandoval D, et al. The Farnesoid X Receptor Modulates Adiposity and Peripheral Insulin Sensitivity in Mice. *J Biol Chem*. 2006;281(16):11039-11049. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M510258200>
63. Jiao Y, Lu Y, Li X. Farnesoid X receptor: a master regulator of hepatic triglyceride and glucose homeostasis. *Acta Pharmacol Sin*. 2015;36(1):44-50. doi: <https://doi.org/10.1038/aps.2014.116>
64. Cyphert HA, Ge X, Kohan AB, et al. Activation of the Farnesoid X Receptor Induces Hepatic Expression and Secretion of Fibroblast Growth Factor 21. *J Biol Chem*. 2012;287(30):25123-25138. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.375907>
65. Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C, et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature*. 2014;509(7499):183-188. doi: <https://doi.org/10.1038/nature13135>
66. Trauner M, Claudel T, Fickert P, et al. Bile Acids as Regulators of Hepatic Lipid and Glucose Metabolism. *Dig Dis*. 2010;28(1):220-224. doi: <https://doi.org/10.1159/000282091>
67. Jiang ZG, Robson SC, Yao Z. Lipoprotein metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *J Biomed Res*. 2013;27(1):1-13.
68. Li X, Li Y, Yang W, et al. SREBP-1c overexpression induces triglycerides accumulation through increasing lipid synthesis and decreasing lipid oxidation and VLDL assembly in bovine hepatocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;143(1):174-182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.02.009>
69. Lambert G, Amar MJA, Guo G, et al. The Farnesoid X-receptor Is an Essential Regulator of Cholesterol Homeostasis. *J Biol Chem*. 2003;278(4):2563-2570. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M209525200>
70. Seo JA, Kim NH. Fibroblast Growth Factor 21: A Novel Metabolic Regulator. *Diabetes Metab J*. 2012;36(1):26. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2012.36.1.26>
71. Yao J. FXR agonist GW4064 alleviates endotoxin-induced hepatic inflammation by repressing macrophage activation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(39):14430. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14430>
72. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9972):956-965. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61933-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61933-4)
73. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, et al. Efficacy and Safety of the Farnesoid X Receptor Agonist Obeticholic Acid in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2013;145(3):574-582.e1. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.05.042>
74. Singh AB, Dong B, Kraemer FB, et al. Farnesoid X Receptor Activation by Obeticholic Acid Elevates Liver Low-Density Lipoprotein Receptor Expression by mRNA Stabilization and Reduces Plasma Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(10):2448-2459. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311122>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Мишина Екатерина Евгеньевна**, аспирант, н.с. [Ekaterina E. Mishina, MD, postgraduate student, researcher]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5371-8708>; eLibrary SPIN: 2115-7697; e-mail: eka-mi@rambler.ru

Майоров Александр Юрьевич, д.м.н. [Alexander Y. Mayorov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>; eLibrary SPIN: 4275-7779; e-mail: education@endocrincentr.ru
Боголюбова Аполлинария Васильевна, к.б.н., м.н.с. [Apollinariya V. Bogolyubova, PhD in biology, junior researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8664-6341>; eLibrary SPIN: 3611-6514; e-mail: apollinariya.bogolyubova@gmail.com
Богомолов Павел Олегович, к.м.н. [Pavel O. Bogomolov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>; eLibrary SPIN: 7261-9960 e-mail: bpo73@list.ru;
Мациевич Мария Владиславовна, к.м.н., с.н.с. [Maria V. Matsievich, MD, PhD, senior researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-4409>; eLibrary SPIN: 4183-7915; e-mail: macievich@gmail.com;
Кокина Ксения Юрьевна, н.с. [Ksenia Y. Kokina, MD, researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4864-1483>; eLibrary SPIN: 7805-8630; e-mail: sucliks@gmail.com

*Авторы, ответственные за переписку.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Боголюбова А.В., Богомолов П.О., Мациевич М.В., Кокина К.Ю. Взгляд на новые терапевтические возможности у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // Ожирение и метаболизм. — 2019. — Т.16. — №3. — С.37-45. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9986>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mishina EE, Mayorov AY, Bogolyubova AV, Bogomolov PO, Matsievich MV, Kokina KY. A look at new therapeutic opportunities in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity and metabolism*. 2019;16(3):37-45. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9986>