

ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ЗАВИСИМОГО ПЕРЕНОСЧИКА ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ (ASBT) КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Е.Е. Савельева^{1}, Е.С. Тютрина¹, Т. Наканиши², И. Тамай³, А.Б. Салмина¹*

¹Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; *эл. почта: saveleva_ee@mail.ru

²Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare, Gunma, Japan

³School of Pharmaceutical Sciences, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Ishikawa, Japan

Ингибирование апикального натрий-зависимого переносчика желчных кислот ASBT (apical sodium-dependent bile acid transporter, известного также как IBAT — ileal bile acid transporter, SLC10A2) приводит к нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот и выведению их с фекальными массами, в ответ на это в организме начинает расходоваться холестерин для синтеза новых желчных кислот. Ингибиторы ASBT являются перспективными лекарственными средствами для лечения таких заболеваний, как неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет 2 типа, некротический энтероколит, хронический запор, атеросклероз. Наиболее известными на сегодняшний день химически синтезированными ингибиторами являются A3309, SHP626, A4250, 264W94, GSK2330672, SC-435. Все они находятся на разных этапах клинических исследований, результаты которых подтверждают высокую эффективность и хорошую переносимость указанных ингибиторов. Ведутся работы по направленному синтезу новых эффективных и безопасных ингибиторов ASBT, а также их поиску среди веществ растительного происхождения.

Ключевые слова: ASBT; A3309; SHP626; A4250; 264W94; GSK2330672

DOI: 10.18097/PBMC20206603185

ВВЕДЕНИЕ

Желчные кислоты (ЖК) — это органические молекулы, которые облегчают эмульгирование, абсорбцию и транспорт жиров и стероидов в кишечнике и печени. Роль желчных кислот не сводится только к участию в переваривании пищи. ЖК играют важную регуляторную роль в метаболизме липидов и глюкозы в печени. Известно, что ЖК активируют специфические ядерные рецепторы, такие как внутриклеточный ядерный фанезоидный X-рецептор (FXR) и G-белковый рецептор клеточной мембраны (GPCR) на поверхности клетки (также известный как TGR5, GP-BAR1 и M-BAR) [1]. В кишечнике ЖК стимулируют высвобождение пептидных гормонов, включая глюкагоноподобные пептиды 1 и 2 (GLP-1 и GLP-2) и пептид YY (пептид тирозин-тирозин или PYY), которые стимулируют секрецию инсулина и ингибируют секрецию глюкагона в поджелудочной железе [2, 3]. ЖК также стимулируют высвобождение факторов роста фибробластов (FGF), таких как FGF-19 и FGF-21, играющих важную роль в регуляции метаболизма глюкозы и липидов [4, 5].

ЖК синтезируются из холестерина в гепатоцитах главным образом за счёт активности холестерин-7-альфа-гидролазы (цитохрома CYP7A1), затем конъюгируются с глицином или таурином, дреннируются во внутрипечёночные желчные протоки через насос для экспорта желчных солей и накапливаются в желчном пузыре (первичные ЖК), затем через желчные пути секретируются

в кишечник, где они метаболизируются микробиотой (вторичные ЖК) [6]. Более 90% секретируемых ЖК повторно всасываются из кишечника в кровь и транспортируются обратно в печень через энтерогепатическую систему кровообращения и повторно секретируются в желчь. Основным механизмом всасывания ЖК из кишечника является активный транспорт с участием апикального натрий-зависимого переносчика ЖК ASBT (apical sodium-dependent bile acid transporter, известный также как IBAT — ileal bile acid transporter, SLC10A2), расположенного в щётчатой каёмке микроворсинок подвздошной кишки. Ежедневно синтезируется около 200-600 мг ЖК и примерно столько же выводится из организма с фекалиями; пул ЖК составляет 3-6 г (рис. 1) [7]. Ингибирование ASBT уменьшает повторное поглощение ЖК, увеличивая тем самым синтез ЖК и, следовательно, потребление холестерина. Предполагается, что ингибиторы ASBT (SLC10A2) возможно использовать для лечения неалкогольной жировой болезни печени [8, 9], в том числе неалкогольного стеатогепатита [10, 11], сахарного диабета 2 типа [1, 2, 12, 13], некротического энтероколита [14], хронического запора [15-17], атеросклероза [18]. Ингибиторы влияют либо на функционирование белка-переносчика, либо на его экспрессию. Поиски эффективных ингибиторов ASBT ведутся с 90-х годов XIX века. Наиболее известными ингибиторами ASBT являются A3309, SHP626, A4250, 264W94, GSK2330672, SC-435 (рис. 2, таблица).

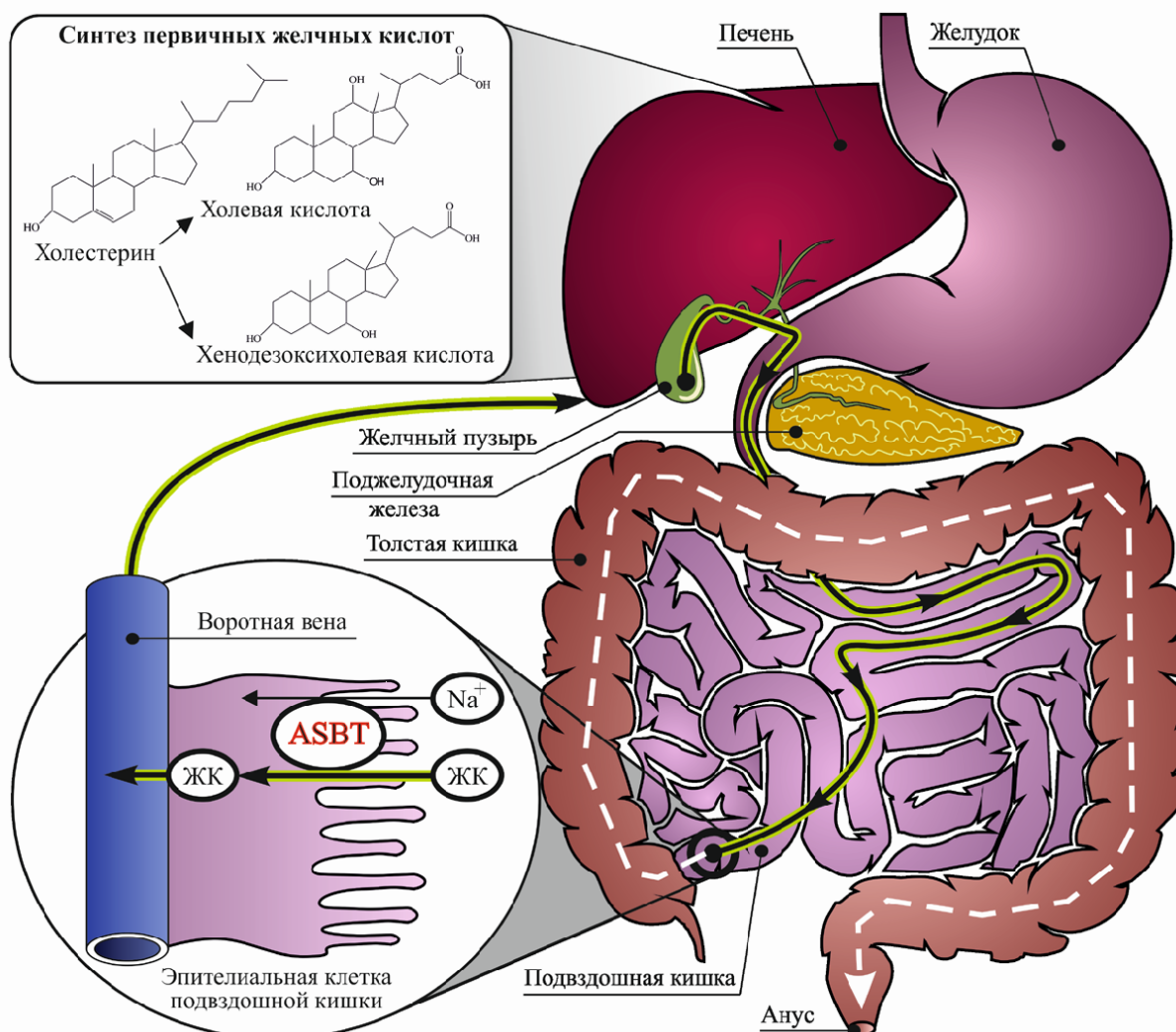


Рисунок 1. Энтерогапатическая циркуляция желчных кислот. Желчные кислоты синтезируются из холестерина в гепатоцитах, накапливаются в желчном пузыре и затем через желчные пути секретируются в двенадцатиперстную кишку и тонкую кишку. Более 90% секретируемых желчных кислот повторно всасывается из дистального отдела подвздошной кишки через натрий-зависимый переносчик желчных кислот ASBT и транспортируются обратно в печень через воротную вену (—————). Около 5% желчных кислот выводится с фекалиями (- - - - -).

1. МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА ASBT

ASBT экспрессируется в дистальном отделе подвздошной кишки, проксимальных почечных канальцах и желчных протоках, где его полипептид локализуется на апикальной мембране поляризованных эпителиальных клеток [19]. Транспорт ЖК SLC10A2 облегчается симпортом натрия в электрогенном процессе со стехиометрией $\text{Na}^+/\text{ЖК}$ 2:1 [20]. ASBT — гликопротеин плазматической мембраны с молекулярной массой 39-41 кДа, состоящий из 348 аминокислотных остатков [19, 21, 22]. Функционирование мембранных транспортеров зависит от их “нацеливания” на конкретные (микро)домены плазматической мембраны, а также от липидного и холестеринового состава этих микродоменов. Полипептид ASBT присутствует в нерастворимых фракциях плазматической мембраны, связанный с микродоменами рафта (липидного плота), разрушение которых вследствие истощения холестерина значительно снижает

активность ASBT [23]. Вторичная структура ASBT состоит из семи трансмембранных доменов (TM 1-7), трёх внутриклеточных петель (IL 1-3) и трёх внеклеточных петель (EL 1-3) [24] (рис. 3). ASBT N-гликозилирован по остатку аспарагина N10 в первой внеклеточной петле белка. N-гликозилирование ASBT обеспечивает защиту от переваривания люминальными протеазами; интересно, что высокие уровни глюкозы увеличивают гликозилирование ASBT и усиливают его функцию [19].

Высококонсервативная трансмембранная часть молекулы ASBT играет ключевую роль в функционировании и стабильности этого белка; TM1 необходим для связывания ЖК и натрия. Leu30 является критическим фактором в контексте для сродства желчной кислоты к молекуле транспортера, в то время как Asn27, Leu38, Thr39 и Met46 участвуют в совместном транспорте натрия [24]. Взаимодействие между TM2 и TM3 может образовывать Na-транслоцирующий канал;

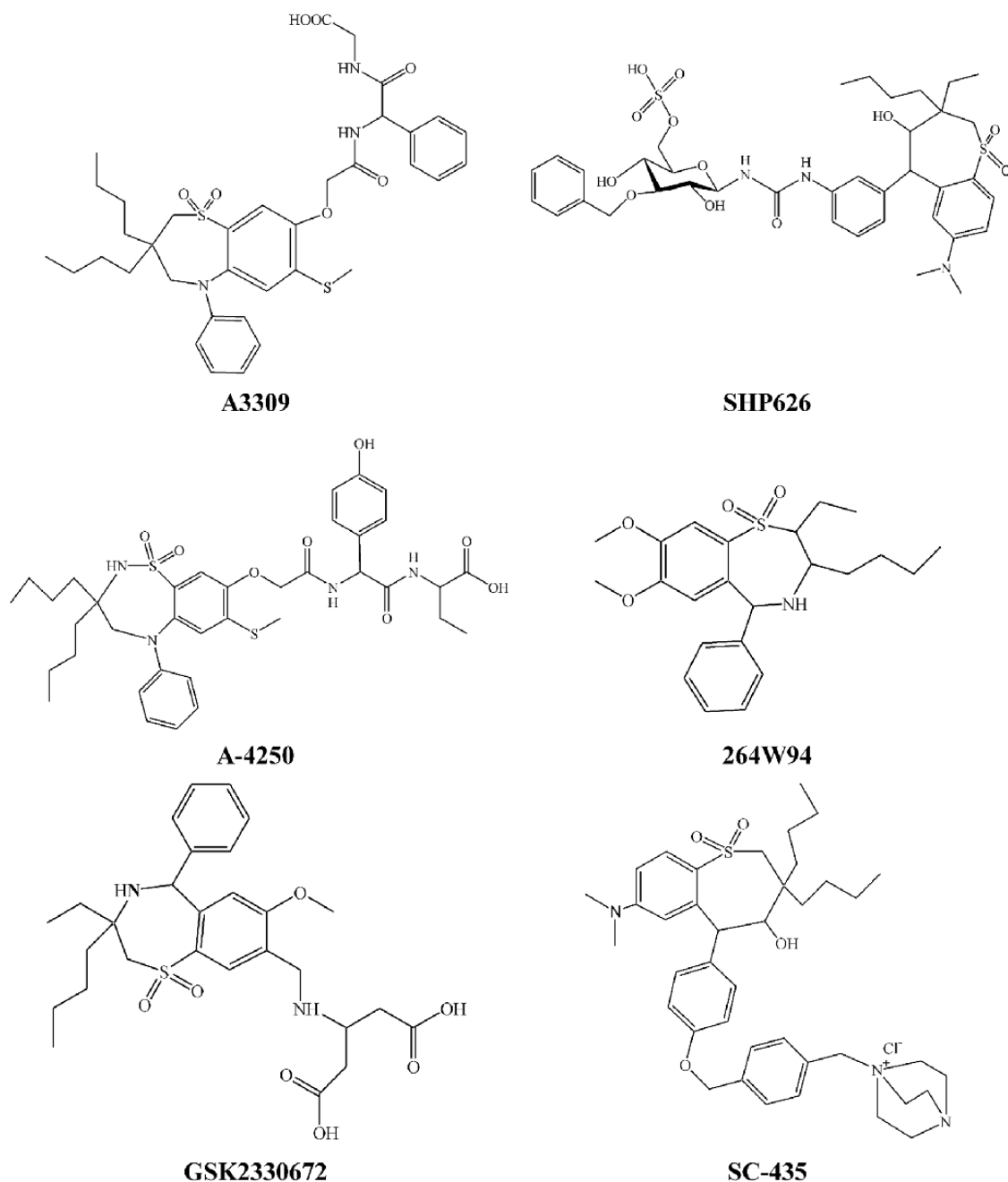


Рисунок 2. Структурные формулы ингибиторов ASBT.

цитозольная половина TM3 характеризуется большой гидрофильной областью, которая частично вовлечена в выход субстрата во время транслокации ЖК [21, 25], например, на более поздних стадиях транслокации во время высвобождения субстрата внутрь клетки [22]. TM4 играет роль в транспорте субстрата; TM5 не участвует в транслокации субстрата, однако предполагается, что она может играть роль в структурной стабильности транспортера благодаря поддержанию спиральной устойчивости [21, 25]. TM6 выполняет роль “конформационного переключателя” молекулы [26], будучи связанным с TM7 через внеклеточную петлю EL 3 [26]. TM7 играет ключевую роль для транслокации субстрата [22, 25]. TM6 и TM7 взаимодействуют с ЖК

на внешней стороне мембраны, в то время как TM3 и TM4 взаимодействуют с ЖК на цитозольной стороне мембраны [21].

ASBT человека (hASBT) имеет 13 остатков цистеина, 12 из которых консервативны для разных видов млекопитающих. Cys51, Cys105 и Cys255 являются критическими для функционирования hASBT, в то время как Cys74 может быть вовлечён в транспортировку белка. hASBT может образовывать надмолекулярные комплексы и существует в виде активного димера и/или олигомера [27]. Asp282 и Leu283 человеческого SLC10A2 участвуют в образовании водородных связей с 12 α -гидроксильной группой ЖК. Ser112 необходим для транспортной активности таурохолевой кислоты [20].

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ЗАВИСИМОГО ПЕРЕНОСЧИКА ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Таблица. Эффективность ингибирования ASBT *in vitro*

Вещество	Ингибирование (IC ₅₀)	Исследуемый параметр	Условия	Ссылка
A3309	0,53±0,17 нМ	Транспорт [¹⁴ C]гликохолевой кислоты	Клеточная линия, полученная из эмбриональных почек человека (HEK293), экспрессирующая ASBT человека	[62]
SHP626	Нет информации			
A4250	Нет информации			
264W94	0,25 мкМ	Транспорт [³ H]-таурохолевой кислоты	Клеточная линия яичников серого хомяка (CHO), экспрессирующая ASBT человека	[63]
GSK2330672	42±3 нМ	Транспорт [³ H]-таурохолата	Клеточная линия, полученная из эмбриональных почек человека (HEK293), экспрессирующая ASBT человека	[13]
SC-435	1,5 нМ	Транспорт [¹⁴ C]таурохолата	Клеточная линия почек детёныша хомяка (BHK), экспрессирующая ASBT человека	[64]
S-1647	4 мкМ	Транспорт [³ H]холилтаурина	Клеточная линия яичников серого хомяка (CHO), экспрессирующая ASBT кролика	[65]
	1,52±0,12 мкМ	Транспорт [³ H]-таурохолевой кислоты	Трансформированные клетки почки эмбриона человека, содержат Т-антиген вируса SV40 (HEK293T), экспрессирующие ASBT человека	[48]

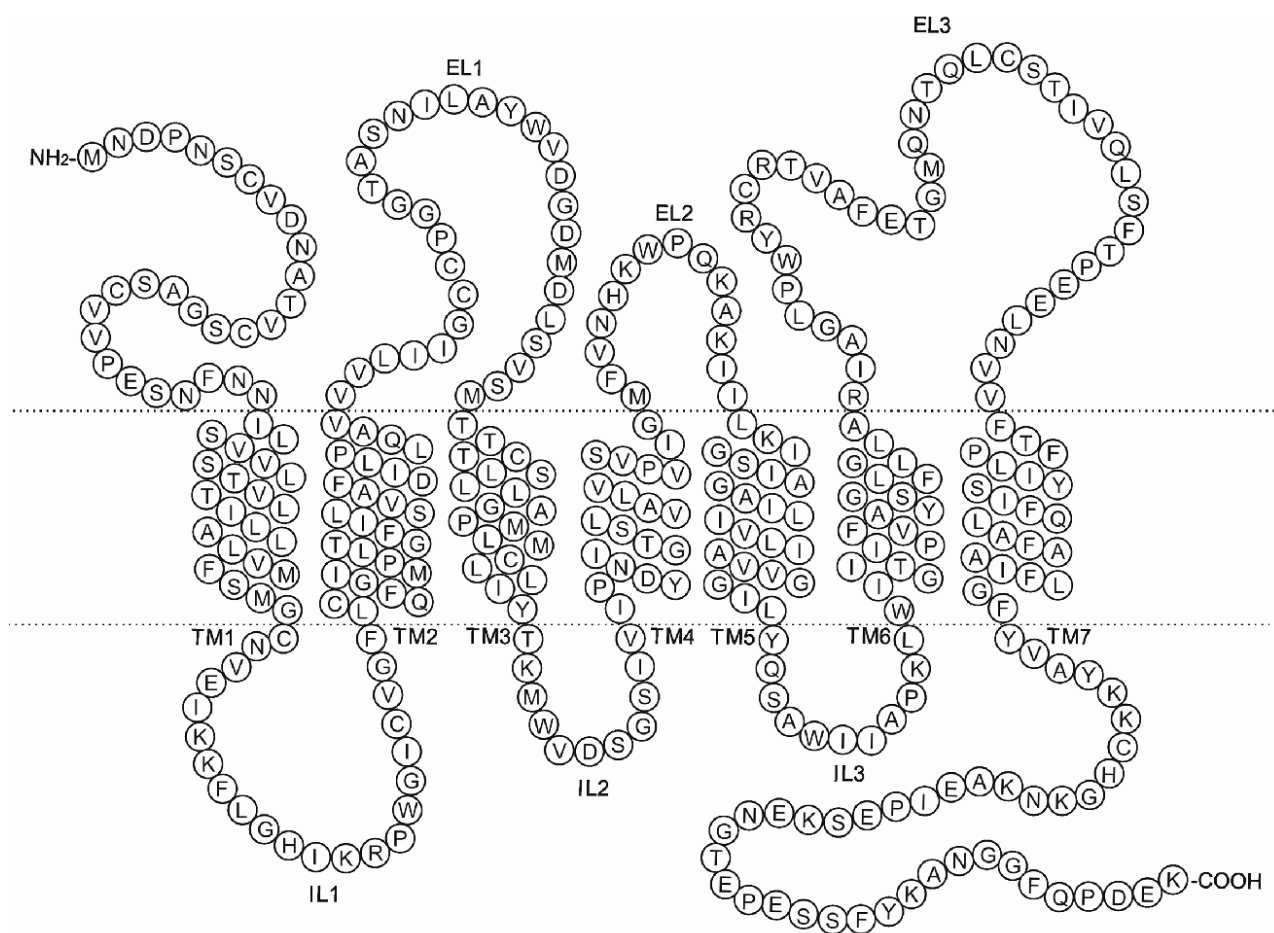


Рисунок 3. Структура ASBT. Пояснения приведены в тексте.

2. ИНГИБИТОРЫ ASBT

2.1. A3309 (Элобиксibat)

Наиболее изученным ингибитором ASBT является элобиксibat (Elobixibat, A3309, AZD7806), который в настоящее время проходит III фазу клинических исследований [28].

Двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали эффективность и безопасность применения элобикс(ibat) при различных видах запора [15-17, 29]. В исследовании, проведённом в США, изучали влияние элобикс(ibat) в трёх дозах (5 мг, 10 мг и 15 мг) на течение хронического идиопатического запора у 190 пациентов. Элобикс(ibat) проявил дозозависимый эффект увеличения частоты стула, который сохранялся на протяжении 8 недель лечения. Из побочных эффектов были отмечены боль в животе и диарея, которые чаще всего возникали у пациентов, принимавших элобикс(ibat) в дозе 15 мг. Оптимальной дозой для лечения хронического идиопатического запора является 10 мг элобикс(ibat) 1 раз в день [15]. Эффективность и безопасность элобикс(ibat) оценивали при лечении хронического запора у 163 японских пациентов. При приёме элобикс(ibat) в дозе 5 мг один раз в день не наблюдалось достоверного различия в частоте опорожнения кишечника по сравнению с плацебо, а при приёме 10 мг и 15 мг частота опорожнения кишечника по сравнению с плацебо увеличивалась в два раза [16]. Эффективность элобикс(ibat) при функциональном запоре исследовали на 36 женщинах в дозе 15 мг и 20 мг. Элобикс(ibat) значительно ускорял транзит содержимого толстой кишки в дозировке 20 мг через 24 ч, а в дозировке 15 мг ускорение транзита начиналось через 48 ч. Обе дозировки препарата улучшали прохождение стула, снижали напряжённость, из побочных эффектов отмечались спазмы и боль в животе [29].

В продолжение краткосрочного лечения элобикс(ibat) [16] было проведено долгосрочное лечение хронического запора у 340 пациентов в течение 52 недель, главная цель которого заключалась в исследовании нежелательных эффектов, связанных с терапией элобикс(ibat). В целом, элобикс(ibat) хорошо переносился. Нежелательные эффекты отметили 163 пациента, наиболее распространёнными из которых были лёгкие желудочно-кишечные расстройства (135 пациентов), причём чаще всего отмечали лёгкие боли в животе (82 пациента) и диарею (50 пациентов). У одного пациента была отмечена паховая грыжа как умеренная нежелательная лекарственная реакция [28].

Элобикс(ibat) оказывает положительное влияние на углеводный и липидный обмен. Введение элобикс(ibat) мышам линии ob/ob, у которых не синтезируются ни мРНК лептина, ни сам гормон (вследствие чего развивается ожирение и сахарный диабет II типа (СД2)) в течение 11 дней приводило к снижению уровня глюкозы натощак на 30%, снижению уровня инсулина на 50% и общего уровня триглицеридов в плазме крови на 73% по сравнению с контролем [12].

2.2. SHP626 (Воликс(ibat))

Другим из наиболее известных эффективных ингибиторов ASBT является воликс(ibat) (Volixibat, SHP626, LUM002). В результате первой фазы клинических плацебо-контролируемых исследований воликс(ibat) на здоровых людях и пациентах с СД2 назначение его в дозе 0,5-10 мг ежедневно в течение 28 дней приводило к уменьшению реабсорбции ЖК, их существенному накоплению в толстой кишке, а, следовательно, увеличению экскреции с фекалиями как у здоровых людей, так и пациентов с СД2. У пациентов с СД2, принимавших воликс(ibat), наблюдалась тенденция к повышению уровня сывороточных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), снижению уровня триглицеридов в сыворотке и снижению уровня глюкозы натощак, что свидетельствовало об улучшении гомеостаза как липидов, так и глюкозы. В целом воликс(ibat) переносился хорошо, однако самым распространённым побочным эффектом от приёма воликс(ibat) была диарея, что связано с накоплением ЖК в толстой кишке [2].

Всасывание, распределение, метаболизм и экскрецию [^{14}C]-воликс(ibat) изучали на здоровых добровольцах. Низкие концентрации воликс(ibat) (диапазон 0–0,179 нг/мл) были обнаружены в плазме в течение 8 ч после приёма, что свидетельствует о минимальной абсорбции препарата. Подавляющее количество ($92,30 \pm 5,25\%$) воликс(ibat) в неизменном виде выводилось с калом ($69,2 \pm 33,1\%$) в течение 24 ч. Нежелательные лекарственные реакции были лёгкой степени тяжести, связанные, в основном, с желудочно-кишечным трактом. В данный момент проходят испытания воликс(ibat) во 2 фазе клинических исследований у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [11].

За последние два десятилетия наряду с ростом количества пациентов с ожирением, СД2, атеросклерозом, увеличивается количество страдающих от неалкогольной жировой болезни печени [30, 31]. Самой тяжёлой формой неалкогольной жировой болезни печени является неалкогольный стеатогепатит, который характеризуется жировой дистрофией гепатоцитов, стеатонекрозом и дольковым воспалением [32]. Доклинической моделью неалкогольного стеатогепатита являются мыши $\text{Ldlr}^{-/-}$ (гомозиготные мыши с подавленной экспрессией гена, кодирующего рецептор липопротеинов низкой плотности — low density lipoprotein receptor), при кормлении которых высококалорийным кормом с высоким содержанием жиров развивается выраженный фиброз печени. Модель отображает фенотипические и метаболические особенности пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, включая инсулинорезистентность [33]. Влияние различных доз воликс(ibat) (5 мг/кг, 15 мг/кг и 30 мг/кг) на течение неалкогольного стеатогепатита у мышей $\text{Ldlr}^{-/-}$ оценивали после 24 недель лечения. В соответствии с механизмом действия воликс(ibat) значительно увеличивал общее количество ЖК в кале, но не вызывал диареи. Воликс(ibat) в дозировке

15 мг/кг и 30 мг/кг оказывал положительное влияние на физиологические и метаболические аспекты патофизиологии неалкогольного стеатогепатита: значительно ослаблял вызванную кормом с высоким содержанием жиров гипертрофию гепатоцитов, снижал уровень триглицеридов и эфиров холестерина в печени, инсулина в плазме, а также отложение брыжеечной белой жировой ткани, что предотвращало развитие фиброза печени по сравнению с контрольной группой животных [10].

2.3. A4250 (*Odevixibat*)

Как известно, мыши линии *Mdr2*^{-/-} (*Abcb4*^{-/-}) имеют генетическое нарушение гена *Mdr2*, что вызывает полное отсутствие фосфатидилхолина в желчи, приводящее к повреждению печени, склерозирующему холангиту и желчнокаменной болезни [34]. У мышей линии *Mdr2*^{-/-} (*Abcb4*^{-/-}) с холестатическим повреждением печени и склерозирующим холангитом, получавших с пищей 0,01% ингибитор ASBT — A4250 — в течение 4 недель, улучшались биохимические показатели крови (снижалось содержание аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, ЖК в сыворотке), снижалась транскрипция профиброгенных генов, таких как *Colla1* и *Colla2*, что свидетельствовало о противовоспалительном и умеренном антифиброзном эффекте A4250. Интересно отметить, что несмотря на увеличение содержания ЖК в кале, A4250 не вызывал диареи у мышей и не увеличивал количество кала по сравнению с контрольной группой [35].

Эффективность и переносимость ингибитора A4250 у людей оценивали в рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 40 добровольцев, получавших однократно A4250 (0,1 мг, 0,3 мг, 1 мг, 3 мг или 10 мг) или плацебо, а также 24 человек, получавших A4250 (1 мг или 3 мг один раз в день или 1,5 мг два раза в день) или плацебо в течение одной недели. В конце недельного эксперимента общее количество ЖК в плазме крови снизилось на 47% при приёме 3 мг/день ($p < 0,01$) и на 15% — при 1,5 мг два раза в день ($p < 0,05$); при приёме 3 мг/день общее количество ЖК в фекалиях увеличилось в 5 раз, причем около 75% из них были первичными ЖК. В результате приёма A4250 никаких серьезных нежелательных явлений не выявлено, все участники завершили исследование по протоколу, наиболее частой нежелательной лекарственной реакцией являлась диарея [36].

Одним из частых осложнений холестатических заболеваний печени является зуд [37, 38]. Девять пациентов с первичным билиарным холангитом участвовали в пилотном исследовании по оценке переносимости и влияния на зуд A4250 в дозе 0,75 мг ($n=4$) или 1,5 мг ($n=5$) при ежедневном приёме в течение четырёх недель. Все девять пациентов, принимавших A4250, сообщили о значительном уменьшении зуда, начиная со второго дня приёма ингибитора. Стоит отметить, что пять пациентов завершили исследование преждевременно из-за болей в животе (5/5) и диареи (4/5), что, вероятно, связано со слишком высокой дозой A4250 в исследовании [39].

2.4. 264W94

Многообещающие результаты были получены при исследовании ингибитора 264W94 на крысах Цукера с ожирением и СД2 (*Zucker Diabetic Fatty Rats*, ZDF). У крыс ZDF контрольной группы через 2 недели эксперимента наблюдалась выраженная прогрессирующая гипергликемия. У крыс ZDF, получавших 264W94 в течение 2-х недель в дозе 0,1 мг/кг и выше, снижалась концентрация глюкозы в плазме ниже исходного уровня. Также наблюдалось дозозависимое снижение гликированного гемоглобина (HbA1c) по сравнению с контрольной группой [1].

Однако необходимо отметить, что ингибитор 264W94 имеет ряд недостатков, которые не позволяют проводить дальнейшие клинические исследования на людях: соединение подвергается интенсивному метаболизму после перорального введения, что не даёт максимального его накопления в дистальном отделе подвздошной кишки. В результате чего авторами [13] были синтезированы новые ингибиторы на основе 264W94, причем ингибитор GSK2330672 проявил себя как высокоэффективный, неабсорбируемый и хорошо растворимый в воде.

2.5. GSK2330672

Лечение 8-недельных самцов крыс ZDF ингибитором GSK2330672 в течение 14 дней в дозах 0,05 мг/кг, 0,10 мг/кг, 0,50 мг/кг, 1,00 мг/кг, 5,00 мг/кг и 10,00 мг/кг дважды в день перорально показало дозозависимое увеличение выделения ЖК (в 7-10 раз). Влияние GSK2330672 на гомеостаз глюкозы у крыс ZDF определяли в исследовании, в котором соединение давали перорально в дозах от 0,001 мг/кг до 10 мг/кг два раза в день в течение 14 дней. Лечение этим ингибитором ASBT привело к снижению HbA1c на 1,30-1,64%, снижению уровня глюкозы в плазме крови более чем на 50% до уровня несколько ниже 200 мг/дл, статистически значимому повышению уровня инсулина в плазме и увеличению общего уровня GLP-1 (глюкагоноподобный пептид-1; glucagon-like peptide-1) по сравнению с контрольной группой животных [13].

Возможность использования ингибитора GSK2330672 при лечении кожного зуда, сопровождающего первичный склерозирующий холангит, исследовали в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в Великобритании на 22 пациентах. Для оценки влияния ингибитора GSK2330672 на проявление зуда использовали три шкалы. Ингибитор GSK2330672 в дозе 90 мг дважды в день в течение 2 недель уменьшал проявление зуда на 57%, 35% и 31% в зависимости от шкалы измерения. Как и в случае с другими ингибиторами ASBT, наиболее частым побочным эффектом при лечении являлась диарея, также пациенты отмечали появление головной боли [40].

Нежелательные лекарственные реакции при приёме GSK2330672 исследовали на 16 здоровых добровольцах в Японии. Для этого проводили рандомизированное двойное слепое, с увеличением дозы, плацебо-контролируемое исследование фазы I.

Участники исследования принимали GSK2330672 однократно с повышением дозы от 10 мг до 180 мг. В результате исследования у 13 из 16 участников были зарегистрированы нежелательные реакции на введение препарата. Желудочно-кишечные расстройства, связанные с лечением GSK2330672, включали диарею и боль в животе, и их частота возрастала с увеличением дозы. У 4 участников после курса лечения с использованием GSK2330672 (30 мг и 90 мг) отмечалось наличие крови в кале, которая исчезала в течение 2 последующих дней. В целом, побочные эффекты, связанные с приёмом препарата, были лёгкой степени тяжести и устранялись в ходе исследования без каких-либо конкретных мер. Статистически значимое снижение ЖК в сыворотке по сравнению с плацебо ($5,52 \pm 1,240$ мкмоль/л) достигалось при приёме GSK2330672 в дозе 90 мг и 180 мг ($3,57 \pm 1,193$ мкмоль/л и $3,15 \pm 1,266$ мкмоль/л соответственно) [41].

2.6. SC-435

Влияние ингибитора SC-435 на атеросклеротические изменения исследовали на самцах морских свинок Хартли, которые в течение 12 недель получали корм с высоким содержанием холестерина, что вызывало его накопление в аорте и приводило к развитию атеросклероза. Предотвращению развития атеросклероза способствовало применение SC-435 в качестве монотерапии или в сочетании с симвастатином. Морские свинки получали в качестве монотерапии SC-435 в дозе 17,2 мг/кг или 47,8 мг/кг в день или в качестве комбинированной терапии 13,7 мг/кг SC-435 и 21,4 мг/кг симвастатина в день. При этом уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) снизился на 40% и 70% при лечении SC-435 (47,8 мг/кг/день) и при комбинированной терапии соответственно по сравнению с контролем. Уровень триглицеридов плазмы был на 70% ниже при комбинированной терапии, в то время как холестерин ЛПВП был на 43-47% выше при всех видах лечения. Уровень свободного холестерина в печени снижался на 60-80% при всех видах лечения. Содержание холестерина в дуге аорты было снижено на 25% и 42% в группе монотерапии SC-435 (47,8 мг/кг/день) и комбинированной терапии [42].

SC-435 так же исследовали на ApoE^{-/-} мышах, которые получали корм с высоким содержанием холестерина (контрольная группа) и с добавлением SC-435 в количестве 10 мг/кг/день в течение 12 недель [20]. ApoE^{-/-} мыши — мыши нокаутные по гену аполипротеина E; они характеризуются плохим клиренсом липопротеинов с последующим накоплением в крови частиц, обогащенных сложными эфирами холестерина, которые способствуют развитию атеросклеротических бляшек [43]. Уровень общего холестерина в сыворотке существенно не изменился после 3 недель исследования, однако через 6 недель и 12 недель лечения было отмечено значительное снижение общего холестерина в сыворотке крови на 16% и 35% по сравнению с контрольными животными. Лечение мышей SC-435

приводило к снижению количества холестерина в липопротеинах очень низкой плотности и в ЛПНП без изменения в ЛПВП по сравнению с контролем. Гистологические исследования показали снижение на 65% площади атеросклеротического поражения корня аорты животных, получавших SC-435, по сравнению с контролем [18].

У мышей дикого типа на диете с высоким содержанием холестерина и жиров, а также воды с содержанием глюкозы и фруктозы в течение 16 недель развивалась неалкогольная жировая болезнь печени и нарушалась толерантность к глюкозе. Введение в такой рацион ингибитора SC-435 в дозе 11 мг/кг/сутки (0,006%) восстанавливало толерантность к глюкозе, снижало концентрацию триглицеридов и общего холестерина в печени и снижало проявление неалкогольной жировой болезни печени у мышей, получавших корм с высоким содержанием жиров. Эти изменения были связаны со снижением печёночной экспрессии генов синтеза липидов (включая гены-мишени, кодирующие экспрессию центрального липогенного фактора транскрипции (*Srebp1c*) [9]. У мышей линии Mdr2^{-/-}, получавших корм с высоким содержанием жиров, развивался склерозирующий холангит; тот же корм с содержанием 0,006% SC-435 через 14 дней способствовал увеличению экскреции ЖК с фекалиями в 8 раз, снижал общую концентрацию ЖК в печени на 65% и снижал уровень аланинаминотрансферазы, общего билирубина в плазме и щелочной фосфатазы в сыворотке на 86%, 93% и 55% соответственно. Гистологические исследования показали уменьшение степени фиброза, так же было отмечено снижение экспрессии печеночных профиброгенных генов у животных, получавших SC-435 с кормом. Транскриптомный анализ выявил увеличение экспрессии ряда противовоспалительных и антифиброгенных генов, включая *Ppara* и *Igf1*, и понижение экспрессии нескольких провоспалительных генов, включая *Ccl2* и *Lcn2*, участвующих в рекрутинге лейкоцитов. Было зарегистрировано значительное снижение количества печеночных CD11b⁺F4/80⁺ клеток Купфера и CD11b⁺Gr1⁺ нейтрофилов, что сопровождалось увеличением противовоспалительных Ly6C⁺ моноцитов у мышей, получавших SC-435 [44].

Ингибитор SC-435 исследовали также на модели некротического энтероколита у новорожденных крыс. Некротический энтероколит у крысят, появившихся на свет с помощью кесарева сечения на 1 день раньше срока, получали путём воздействия асфиксии и низких температур. В группе у крыс с грудным вскармливанием частота некротического энтероколита составила 0%, в контрольной группе, получавших коровье молоко, у 20 из 32 животных отмечался некротический энтероколит. Частота появления некротического энтероколита была значительно ниже у новорожденных крыс, получавших коровье молоко с добавлением ингибитором SC-435: заболевание развилось у 3 из 29 животных. Гистологические исследования показали, что у крыс, которых

вскармливали коровьим молоком с добавлением ингибитора SC-435, повреждение ворсинок и подслизистой оболочки было значительно меньше, чем в контрольной группе [14].

Некоторые острые и хронические заболевания печени могут сопровождаться печёночной энцефалопатией (ПЭ), которая представляет собой совокупность тяжёлых психоневрологических нарушений [45]. Решающую роль в патогенезе ПЭ играет накопление аммиака и ЖК в сыворотке в крови [46]. У мышей линии C57BL/6J повреждение печени и печеночную энцефалопатию вызывали инъекцией стрептозотоцина и диетой с высоким содержанием жиров, а также инъекцией азоксиметана. Мыши, получавшие SC-435, имели менее выраженные поражения печени и меньшую выраженность астроглиоза в головном мозге по сравнению с контрольными группами, о чём свидетельствовало значительное повышение экспрессии глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP). Блокирование реабсорбции ЖК из кишечника путём ингибирования ASBT SC-435 снижало концентрации ЖК и аммиака в крови и мозге, снижало уровень тревожности у мышей и, таким образом, уменьшало неврологические нарушения [47].

3. НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ASBT

Направленный синтез ингибиторов ASBT включает производные арилсульфониламинобензанилидов [48] и 1-(2,4-бифторофенил)-7-диалкиламино-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидов [49]. Соединение N-(3,5-бифторофенил)-1-(2,4-бифторофенил)-6-фтор-7-диметиламино-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид в концентрации 10 мкМ *in vitro* ингибировало ASBT на 80,1±1,5%, что сопоставимо с эффектом ингибитора S-1647 — 77,9±3,3% [49]. Проведённые исследования *in vitro* на клетках HEK293 с помощью радиоизотопного анализа показали, что некоторые производные арилсульфониламинобензанилидов ингибировали активность ASBT от 80,8% до 99,1% [48].

Один из представителей производных арилсульфониламинобензанилидов — N-(3,4-дихлорфенил)-2-(3-(трифторметокси)фенилсульфонамид) бензамид (IMB17-15) был выбран для дальнейшего изучения *in vivo*. На модели неалкогольной жировой болезни печени у сирийских золотистых хомяков IMB17-15 в дозе 400 мг/кг ингибировал абсорбцию ЖК в подвздошной кишке, стимулировал экспрессию CYP7A1 в печени и предотвращал повреждение печени хомяков при диете с высоким содержанием жиров. При определении острой токсичности ингибитор IMB 17-15 не оказывал токсического действия даже в дозировке 2000 мг/кг [8].

Некоторые препараты, используемые в медицине для лечения различных заболеваний, также проявляют свойства ингибиторов ASBT. Проведённые исследования на клетках ASBT-MDCK показали, что в концентрации 1000 мкМ ингибирование функционирования белка-переносчика проявляют тиоридазин (97,1%), амлодипин (95,5%), индометацин

(93,2%), буметанид (87,1%), мезоридазин (73,6%), дибукаин (68,8%), бендрофлуметиазид (64,5%), хинин (59,9%), альтиазид (57,9%) [50]. Противоопухолевый лекарственный препарат иринотекан характеризуется таким побочным действием при лечении как отсроченная диарея (вследствие мальабсорбции ЖК). Механизм мальабсорбции ЖК при лечении иринотеканом мышей линии Кунминг в дозе 40 мг/кг в течение четырёх дней связан со снижением экспрессии ASBT в подвздошной кишке на 74% по сравнению с контролем, а также снижением функционирования данного белка [51].

4. ПРИРОДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ASBT

Популярный во всем мире зелёный чай, который производится из листьев растения *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, в исследованиях на различных моделях животных и клеточных линиях проявляет антиканцерогенные, противовоспалительные, гиполипидемические, антимикробные и антиоксидантные свойства, в основном за счёт содержащихся в нём катехинов [52]. Влияние катехинов на белок-транспортёр ASBT оценивали *in vitro* на клетках почек эмбриона человека HEK-293, трансфицированных ASBT-V5, и аденокарциноме толстого кишечника Caco-2. Из четырёх основных катехинов зелёного чая (–)-эпикатехина (EC), (–)-эпигаллокатехина (EGC), (–)-эпикатехин-3-галлата (ЭКГ) и (–)-эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG) высокую активность проявил только (–)-эпигаллокатехин-3-галлат. EGCG в диапазоне концентраций 50–200 мкМ снижал поглощение [³H]таурохолевой кислоты клетками HEK-293 и Caco-2 на 25–75% в зависимости от концентрации [53].

Ресвератрол — природный фитоалексин, содержащийся в большом количестве в винограде, в красном вине, какао, орехах, обладает выраженным гипохолестеринемическим действием, которое связано с ингибированием ASBT [54]. В экспериментах на клетках COS-1 и Caco-2 ресвератрол проявлял дозозависимое ингибирование ASBT при транспорте [³H]таурохолевой кислоты и в дозе 100 мкМ уменьшал транспорт более чем на 50% по сравнению с контролем [55].

Алкалоид эпиберберин, выделенный из *Coptis chinensis* Franch., растения, используемого в традиционной китайской медицине, уменьшает экспрессию ASBT. На модели дислипидемии у сирийских золотистых хомяков, вызванной диетой с высоким содержанием жиров и холестерина, эпиберберин в дозе 70,05 мг/кг/день уменьшал экспрессию белка-транспортёра ASBT, что вызывало снижение общего содержания ЖК и общего холестерина в сыворотке и печени и повышение выведения их с калом, что приводило к нормализации липидов в крови [56]. Причём LD₅₀ эпиберберина при пероральном применении при определении острой токсичности на мышах составила 1360 мг/кг, а в дозе 156 мг/кг/день при пероральном введении

крысам в течение 90 дней не наблюдалось достоверного различия в весе животных и внутренних органов, а также других параметров животных [57].

При неалкогольной жировой болезни печени увеличивается экспрессия генов *PPAR γ* , *SLC10A2* и *Colla1*. На модели неалкогольной жировой болезни печени крыс введение сухого метанольного экстракта тропического растения *Phyllanthus niruri* L. в дозе 1000 мг/кг уменьшало экспрессию генов *PPAR γ* , *SLC10A2* и *Colla1* и предотвращало развитие стеатоза и фиброза печени по сравнению с животными контрольной группы [58].

5. НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ASBT

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что ингибирование ASBT может быть многообещающим терапевтическим подходом при холестатических заболеваниях печени, СД2, гиперхолестеринемии. Однако прежде чем принять такое предположение, необходимы более детальные исследования ожидаемых неблагоприятных последствий нарушения энтерогепатической циркуляции ЖК у людей. Потенциальные последствия длительной мальабсорбции ЖК у людей включают недостаток жирорастворимых витаминов, гипероксалурию и мочекаменную болезнь, а также увеличение частоты появления пигментных и холестериновых желчных камней, диарею, воспаление толстой кишки и канцерогенез [59]. Некоторые исследования указывают, что ингибирование белка ASBT приводит к канцерогенезу вследствие повышения содержания ЖК в толстом кишечнике [60]. Так, гистологические исследования показали, что у мышей линии *SLC10A2^{-/-}* (гомозиготные мыши с разрушенным геном *ASBT*) при еженедельном внутрибрюшинном введении канцерогена азоксиметана в течение 10 недель было на 60% больше очагов аберрантного склепа, которые интерпретируются как предрастопластические повреждения, чем у мышей дикого типа. Последующее добавление в рацион мышей декстрана сульфата натрия приводило к образованию опухолей — аденом и аденокарцином, причём у мышей линии *SLC10A2^{-/-}* количество образовавшихся аденокарцином было в 2 раза больше, чем у мышей дикого типа. Предполагается, что в толстой кишке ЖК действуют в первую очередь как факторы роста, которые способствуют пролиферации клеток [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механизм ингибирования ASBT возможно использовать для лечения неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, СД2, некротического энтероколита, хронического запора, атеросклероза. Это связано с тем, что ингибиторы ASBT блокируют повторное поглощение ЖК, истощают их пул, что способствует увеличению синтеза ЖК и, следовательно, потреблению холестерина. Применение ингибиторов ASBT

в клинических исследованиях показало их высокую эффективность и хорошую переносимость. Наиболее частой нежелательной лекарственной реакцией были диарея и боли в животе. Многочисленные исследования показали перспективность такого подхода в терапии холестатических заболеваний печени, СД2, гиперхолестеринемии. Однако для внедрения в практику необходимы более детальные исследования ожидаемых неблагоприятных последствий нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот у людей.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chen L., Yao X., Young A., McNulty J., Anderson D., Liu Y., Nystrom C., Croom D., Ross S. (2012) Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., **302**, 68-76.
2. Tiessen R.G., Kennedy C.A., Keller B.T., Levin N., Acevedo L., Gedulin B., Vliet A.A., Dorenbaum A., Palmer M. (2018) BMC Gastroenterology, **18**(1), 3. DOI: 10.1186/s12876-017-0736-0.
3. Patti M.E., Houten S.M., Bianco A.C. (2009) Obesity, **17**, 671-677.
4. Cyphert H.A., Ge X., Kohan A.B. (2012) J. Biol. Chem., **287**(251), 23-38.
5. Babaknejad N., Nayeri H., Hemmati R. (2018) Horm. Metab. Res., **50**, 441-452.
6. Jia W., Xie G., Jia W. (2018) Gastroenterol. Hepatol., **15**, 111-128.
7. Chiang J.Y., Ferrell J.M. (2018) Gene Expression, **18**, 71-87.
8. Ge M., Niu W., Ren J., Cai S., Yu D., Liu H. (2018) Acta Pharmacologica Sinica, **40**(7), 895-907.
9. Rao A., Kosters A., Mells J.E. (2016) Sci. Transl. Med., **8**(357), 122. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf4823.
10. Salic K., Kleemann R., Wilkins-Port C., McNulty J., Verschuren L., Palmer M. (2019) PLoS One, **14**(6), e0218459. DOI: 10.1371/journal.pone.0218459.
11. Siebers N., Palmer M., Silberg D.G. (2018) Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., **43**(1), 91-101.
12. Lundasen T., Andersson E.-M., Snaith M. (2012) Bile Acid Circulation Lipogenesis, **7**(5), 1-14.
13. Wu Y., Aquino C.J., Cowan D.J. (2013) J. Med. Chem., **56**(12), 5094-5114.
14. Halpern M.D., Weitkamp J.H., Patrick S.K., Dobrenen H.J., Khailova L.H. (2010) Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., **299**, 623-631.
15. Chey W.D., Camilleri M., Chang L. (2011) Am. J. Gastroenterol., **106**, 1803-1812.
16. Nakajima A., Seki M., Taniguchi S. (2018) J. Gastroenterol., **53**, 525-534.
17. Simren M., Bajor A., Gillberg P.-G. (2011) Aliment. Pharmacol. Ther., **34**, 41-50.

18. Bhat B.G., Rapp S.R., Beaudry J.A. (2003) J. Lipid Res., **44**, 1614-1621.
19. Muthusamy S., Malhotra P., Hosameddin M., Dudeja A.K., Borthakur S., Saksena S., Gill R.K., Dudeja P.K., Alrefai W.A. (2015) Am. J. Physiol. Cell Physiol., **308**(12), 964-971.
20. Saeki T., Sato K., Ito S., Ikeda K., Kanamoto R. (2013) BMC Physiol., **13**, 4. DOI: 10.1186/1472-6793-13-4.
21. Moore R.H., Chothe P., Swaan P.W. (2013) Biochemistry, **52**(30), 5117-5124.
22. Hussainzada N., Da Silva T.C., Swaan P.W. (2009) Biochemistry, **48**(36), 8528-8539.
23. Annaba F., Sarwar Z., Kumar P., Saksena S., Turner J.R., Dudeja P.K., Gill R.K., Alrefai W.A. (2008) Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., **294**(2), 489-497.
24. da Silva T.C., Hussainzada N., Khantwal C.M., Polli J.E., Swaan P.W. (2011) J. Biol. Chem., **286**(31), 27322-27332.
25. Sabit H., Mallajosyula S.S., MacKerell A.D. Jr., Swaan P.W. (2013) J. Biol. Chem., **288**(45), 32394-32404.
26. Hussainzada N., Khandewal A., Swaan P.W. (2008) Mol. Pharmacol., **73**(2), 305-313.
27. Paresh P.C., Lindsay C.C., Robyn H.M., Peter W.S. (2017) Biochim. Biophys. Acta., **1860**(3), 645-653.
28. Nakajima A., Seki M., Taniguchi S. (2018) Lancet Gastroenterol. Hepatol., **3**(8), 537-547.
29. Wong B.S., Camilleri M., McKinzie S. (2011) Am. J. Gastroenterol., **106**, 2154-2164.
30. Pappachan J.M., Babu S., Krishnan B., Ravindran N.C. (2017) J. Clin. Translat. Hepatol., **XX**, 1-10.
31. Кривошеев А.Б., Куимов А.Д., Богорянова П.А., Попов К.В., Кондратова М.А., Губанова С.К., Тугулева Т.А. (2016) Сибирское медицинское обозрение, **4**, 48-57. [Krivosheev A.B., Kuimov A.D., Bogoryanova P.A., Popov K.V., Kondratova M.A., Gubanov S.K., Tuguleva T.A. (2016) Siberian Medical Review, **4**, 48-57.]
32. McCullough A.J. (2006) J. Clin. Gastroenterol., **40**(1), S17-S29.
33. Morrison M.C., Verschuren L., Salic K. (2018) Hepatol. Commun., **2**(12), 1513-1532.
34. Ikenaga N., Liu S.B., Sverdlov D.Y. (2015) Am. J. Pathol., **185**(2), 325-334.
35. Baghdasaryan A., Fuchs I. C.D., Österreicher C.H., Lemberger U.J., Halilbasic E., Pählman I., Graffner H., Krones E., Fickert P., Wahlström A., Ståhlman M., Paumgartner G., Marschall H.-U., Trauner M. (2016) J. Hepatol., **64**, 674-681.
36. Graffner H., Gillberg P.-G., Rikner L., Marschall H.-U. (2016) Aliment. Pharmacol. Ther., **43**, 303-310.
37. de Azevedo R.A., Takamatsu F.Y., Kondo M. (2017) Rev. Soc. Bras. Clin. Med., **15**(1), 61-67.
38. Michalak A., Hanc M., Fatyga A. (2011) J. Pre-Clin. Clin. Res., **5**(2), 47-49.
39. Al-Dury S., Wahlström A., Wahlin S. (2018) Sci. Rep., **8**, 6658. DOI: 10.1038/s41598-018-25214-0
40. Hegade V.S., Kendrick S.F.W., Dobbins R.L. (2017) Lancet, **389**, 1114-1123.
41. Ino H., Endo A., Wakamatsu A. (2019) Clin. Pharmacol. Drug Develop., **8**(1), 70-77.
42. West K.L., Zerna T.L., Butteiger D.N., Keller B.T., Fernandez M.L. (2003) Atherosclerosis., **171**, 201-210.
43. Lo Sasso G., Schlage W.K., Boué S. (2016) J. Transl. Med., **14**, 146. DOI: 10.1186/s12967-016-0901-1.
44. Miethke A.G., Zhang W., Simmons J. (2016) Hepatology, **63**(2), 512-523.
45. Montagnese S., Russo F.P., Amodio P. (2019) Digestive Liver Disease, **51**, 190-205.
46. de Morrow S. (2019) J. Clin. Exper. Hepatol., **9**(1), 117-124.
47. Xie G., Wang X., Jiang R. (2018) EBioMedicine, **37**, 294-306.
48. Liu H.-T., He H.-W., Bai X.-G., Wang J.-X., Xu C.-L., Cai S.-Y., Shao R.-G., Wang Y.-C. (2013) Molecules, **18**, 6883-6897.
49. Liu H., Pang G., Ren J., Zhao Y., Wang J. (2017) Acta Pharmaceutica Sinica B., **7**(2), 223-229.
50. Zheng X., Ekins S., Raufman J.-P., Polli J.E. (2009) Molecular Pharmaceutics, **6**(5), 1591-1603.
51. Shi A., Zhou Y., Zhang X. (2017) Eur. J. Pharmaceut. Sci., **102**, 220-229.
52. Reygaert W.C. (2017) Beverages, **3**, 6. DOI: 10.3390/beverages3010006
53. Annaba F., Kumar P., Dudeja A.K. (2010) Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., **298**, 467-473.
54. Kumar D.S., Shankar P., Rao G.U. (2009) Int. J. Pharmaceut. Sci. Nanotechnol., **2**(1), 407-412.
55. Chothe P.P., Swaan P.W. (2014) J. Biochem., **459**, 301-312.
56. Zou Z.-Y., Hu Y.-R., Ma H., Feng M., Li X.-G., Ye X.-L. (2016) Eur. J. Pharmacol., **774**, 1-9.
57. Yi J., Ye X., Wang D., He K., Yang Y., Liu X., Li X. (2013) J. Ethnopharmacology, **145**, 303-310.
58. Zarzour R.H., Alshawsh M.A., Asif M., Al-Mansoub M.A., Mohamed Z., Ahmad M., Majid A.M., Asmawi M.Z., Kaur G., Al-Dualimi D.W., Yam M.F. (2018) Nutrients, **10**, 1057. DOI: 10.3390/nu10081057.
59. Poupon R. (2016) J. Hepatology, **64**, 537-538.
60. Bajor A., Gillberg P.-G., Abrahamsson H. (2010) Scand. J. Gastroenterol., **45**, 645-664.
61. Raufman J.-P., Dawson P.A., Anuradha R. (2015) Carcinogenesis, **36**(10), 1193-1200.
62. Gillberg P.G., Dahlstrom M., Starke I. (2010) Gastroenterology, **5**(1), 224. DOI: 10.1016/S0016-5085(10)61017-7
63. Root C., Smith C.D., Sundseth S.S., Pink H.M., Wilson J.G., Lewis M.C. (2002) J. Lipid Res., **43**(8), 1320-1323.
64. Bhat B.G., Rapp S.R., Beaudry J.A., Napawan N., Butteiger D.N., Hall K.A., Null C.L., Luo Y., Keller B.T. (2003) J. Lipid Res., **44**(9), 1614-1621.
65. Kramer W., Stengelin S., Baringhaus K.H., Enhnen A., Heuer H., Becker W., Corsiero D., Girbig F., Noll R., Weyland C. (1999) J. Lipid Res., **40**(9), 1604-1617.

Поступила в редакцию: 18. 02. 2020.
После доработки: 01. 05. 2020.
Принята к печати: 06. 05. 2020.

**THE INHIBITORS OF THE APICAL SODIUM-DEPENDENT
BILE ACID TRANSPORTER (ASBT) AS PROMISING DRUGS**

E.E. Saveleva^{1}, E.S. Tyutrina¹, T. Nakanishi², I. Tama³, A.B. Salmina¹*

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,
1 Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022 Russia; *e-mail: saveleva_ee@mail.ru

²Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare, Gunma, Japan

³School of Pharmaceutical Sciences, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences,
Kanazawa University, Ishikawa, Japan

Inhibition of the apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT, also known as IBAT — ileal bile acid transporter, SLC10A2) leads to disruption of the enterohepatic circulation of bile acids and their excretion with fecal masses. This is accompanied by cholesterol utilization for synthesis of new bile acids. ASBT inhibitors are promising drugs for the treatment of such diseases as non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes mellitus, necrotic enterocolitis, chronic constipation, atherosclerosis. To date the most known chemically synthesized inhibitors are: A3309, SHP626, A4250, 264W94, GSK2330672, SC-435. All of them are at different stages of clinical trials, which confirm the high efficacy and good tolerance of these inhibitors. Current trends in this field also include directed chemical synthesis of ASBT inhibitors, as well as their search among substances of plant origin.

Key words: ASBT; A3309; SHP626; A4250; 264W94; GSK2330672

Received: 18.02.2020, revised: 01.05.2020, accepted: 06.05.2020.