

УДК 615.9.:577.171.6.632.95.024

ЯДЕРНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ – КЛЮЧЕВЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ

ЧАСТЬ 2. ЯДЕРНЫЕ КСЕНО- И ГОРМОНАЛЬНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ: СТРУКТУРА, НОМЕНКЛАТУРА И РОЛЬ В МЕТАБОЛИЗМЕ И ГОМЕОСТАЗЕ

Г.М.Балан, профессор, Н.Н.Бубало, И.В.Лепешкин, кандидат мед.наук., В.А.Бубало

ГП "Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности
имени академика Л.И.Медведя МЗ Украины", г.Киев

РЕЗЮМЕ. Обобщены современные представления о номенклатуре, структуре и типах ядерных рецепторов – транскрипционных факторов экспрессии генов-мишеней, регулирующих метаболизм, элиминацию ксено- и эндобактериотиков и гомеостаз. Описаны лиганды, агонисты и антагонисты, особенности функций и последствий дисфункций основных ядерных ксенорецепторов: арилгидрокарбонowego (AhR), прегнанового (PXR) и андростанового ксенорецептора (CAR), а также рецептора ретиновой кислоты (RAR), рецепторов-активаторов пролиферации пероксисом (PPAR α , β , γ) и гормональных ядерных рецепторов: тиреоидных (TR α , β), эстрогенных (ER α , β), прогестеронового (PR), андрогенного (AR), глюкокортикоидного (GR) и минералкортикоидного (MR). Отмечена роль эндокринных дизрапторов в дисфункции ядерных рецепторов и обоснованы перспективы изучения их влияния при оценке токсического действия химических веществ и их регламентировании, а также для профотбора и прогнозирования риска развития различной общесоматической и онкологической патологии.

Ключевые слова: ядерные ксено- и гормональные рецепторы, функция, дисфункция, регулирование метаболизма и гомеостаза.

Ядерные рецепторы (ЯР) представляют собой класс внутриклеточных белков, регулирующих транскрипцию специфических генов в определённых последовательностях ДНК генома, активирующих синтез ферментов и различных белков, управляющих эмбриональным развитием, клеточной дифференцировкой, апоптозом, иммунным ответом, гомеостазом и метаболическими процессами [1-4]. Регулирование экспрессии генов ЯР происходит в основном только тогда, когда лиганд (ксенобиотик, лекарственное средство или эндогенные липофильные соединения – гормоны, холестерин, желчные кислоты, жирные кислоты, эйкозаноиды, витамины А и Д и др.) связываются со специальной зоной рецептора – лигандсвязывающим доменом (LBD). Связывание лиганда с ЯР приводит к его конформационным изменениям, способствующим его активации, освобождению от блокирующего его корепрессора и транслокации из цитоплазмы в ядро вместе с белком теплового шока (шапероном). В ядре ЯР связывается с белками-коактиваторами и формирует гомодимер с аналогичным рецептором или гетеродимер с другим ЯР, чаще с рецептором ретиновой кислоты (RXR) [1-4]. Связь ЯР с белками-коактиваторами (корегуляторами) и формирование гомо- или гетеродимера сопровождается активацией его специальной зоны – ДНК-связывающего домена (DBD) (рис.1).

Экзогенный или эндогенный лиганд и LBD ведут себя как коммутатор (переключатель) для связывания с коактиваторами и корепрессорами [5, 6, 15, 16]. Для многих ЯР лиганды функционируют в качестве модуляторов целевых

генов. Молекулы лиганда активируют ряд специфических генов-мишеней рецептора, оставаясь нейтральными или антагонистическими для других генов-мишеней.

ЯР преимущественно делятся на два типа. ЯР I типа конститутивно локализируются в цитоплазме независимо от наличия лиганда. После связывания с лигандом ЯР I типа взаимодействуют с белками теплового шока (HSP) и коактиваторами и транслоцируются в ядро. К ЯР I типа относится минералокортикоидный рецептор (MR, NR3C2), андрогенный (AR, NR3C4), прогестероновый (PR, NR3C3), глюкокортикоидный (GR, NR3C1), а также рецепторы – ксеносенсоры или рецепторы, метаболизирующие пестициды и другие ксенобиотики, лекарственные средства и многие эндогенные соединения: арилгидрокарбонвый (AhR), прегнановый (PXR) и конститутивный андростановый (CAR).

Перечень суперсемейства ЯР человека с указанием натурального или фармакологического лиганда (суперактиватора) представлен в табл. Если в 2006 году международным номенклатурным комитетом был утвержден список из 48 ЯР у человека [1], то сегодня описано 58 ЯР, преимущественно за счет идентификации подтипов отдельных рецепторов.

ЯР специфичны для многоклеточных обитателей земли. У человека в настоящее время идентифицировано более 60 ЯР, у мышей – 49, у крыс – 47, у простейших губок – 2-4, а у некоторых нематод (*C.elegans*) – 270 ЯР [1-5]. Каждый ЯР регулирует один или несколько целевых для него генов и участвует в регуляции множества других рецепторов и генов.

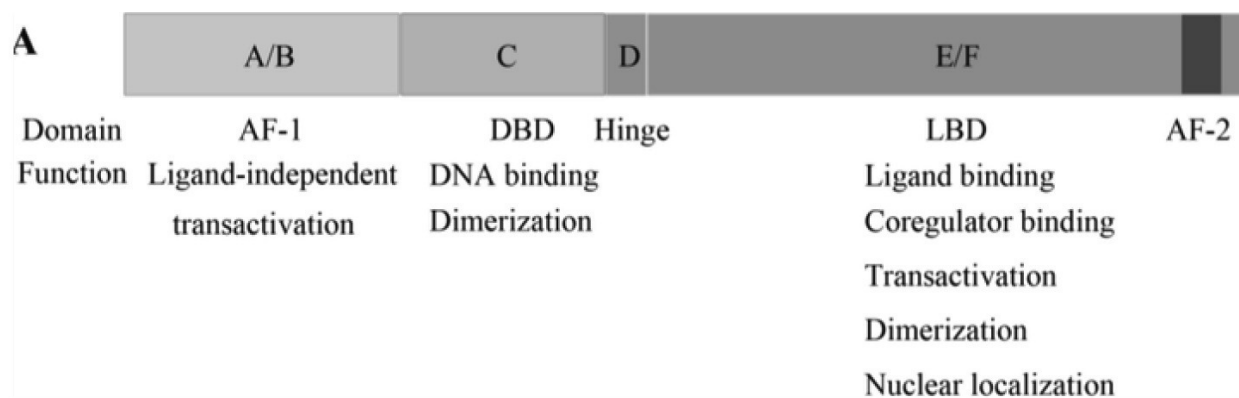


Рис.1. Структура ядерного рецептора. [Yang C., 2014]

Ядерные рецепторы имеют модульную структуру и содержат следующие домены :

(A/B) с N-концевым регуляторным доменом, функция AF-1 позволяющая функционировать ЯР без присутствия лиганда. Транскрипционная активность одной AF-1 недостаточна её действие синергично с AF-2 для значительного повышения экспрессии генов-мишеней;

(C) ДНК-связывающий домен (DBD): высоко консервативная область, которая комплементарно связывается со специфической последовательностью ДНК, содержит два «цинковых пальца» и является элементом отклика гормонов (HRE);

(D) Шарнирная область: соединяет DBD с LBD и определяет конформацию ЯР;

(E) Лиганд - связывающий домен (LBD): высоко консервативна область, которая комплементарно связывается с разными лигандами и зависит от типа ЯР. Структурно LBD состоит из альфа – спиралей которые формируют «сендвич», внутри которого размещается активная область, связывающая лиганд. Вместе с DBD LBD способствует димеризации ЯР и принимает участие во взаимодействии с коактиваторами и корепрессорами;

(F) C-концевой домен: вариабельный и зависит от типа ЯР.

Уникальным свойством ЯР, отличающим их от других классов рецепторов, является их способность непосредственно взаимодействовать с геномной ДНК. Как следствие, ЯР играют ключевую роль в эмбриональном развитии, в росте и дифференцировании стволовых клеток, апоптозе, гомеостазе и метаболизме экзогенных и эндогенных липофильных соединений [1, 2, 3, 4]. Среди известных ЯР, ассоциированных с целевыми генами человека, только 24 являются лигандными рецепторами, реагирующими на большое разнообразие экзогенных и эндогенных гормональных и метаболитических веществ [табл.]. Остальные ЯР идентифицированы и клонированы, однако ни натуральные, ни фармакологические лиганды для них еще не определены, поэтому они пока называются орфановые («безхозные») или рецепторы – сироты. Дисфункция или мутация в генах, отвечающих за различные участки сигнальных путей ЯР, в том числе коактиваторов и корепрессоров связана с развитием ряда эндокринных, пролиферативных, метаболитических, онкологических и других, как наследственных, так и приобретенных патологических процессов и хронических заболеваний.

Ксенобиотики, в том числе пестициды и лекарственные средства, адсорбируются в кишечнике и доставляются кровью к мишеням (ядерным и мембранным рецепторам), расположенным преимущественно в печени, кишечнике, почках, коже (потовых и сальных железах).

Метаболизм и элиминацию ксенобиотиков и многих липофильных эндогенных соединений обеспечивают такие ЯР, как арилгидрокарбоновый рецептор (AhR), прегнановый рецептор (PXR) и конститутивный андростановый рецептор (CAR, табл.), поэтому их и называют внутриклеточными ксеносенсорами [19, 20]. В результате активации ЯР лигандом-ксенобиотиком, связи его с LBD рецептора с последующей активацией ДНК-связывающего домена факторами активации AF-1 ядерные ксенорецепторы в связи с белком теплового шока (преимущественно HPS 90 для AhR и HPS75 для PXR) транслоцируются из цитозоля в ядро и в виде гетеродимера с рецептором ретиноевой кислоты (RXR) связываются с промоторной зоной ДНК данного рецептора. После взаимодействия с транскрипционными коактиваторами и РНК-полимеразой II типа происходит фосфорилирование ЯР и трансляция mРНК, которые мигрируют из ядра в цитоплазму и активируют синтез ферментов I фазы детоксикации – ферментов системы P450 в рибосомах, протеосомах и в сети эндоплазматического ретикулума [1-4]. В зависимости от того, какое экзогенное или эндогенное липофильное соединение активировало лигандсвязывающий домен одного из трёх ядерных ксенорецепторов, происходит индукция синтеза той или иной изоформы ферментов P450 (CYP).

Таблица

Суперсемейство основных ядерных рецепторов с указанием натуральных и фармакологических лигандов [1]

Символ ЯР	Номенклатура	Лиганд
TR α	NR1A1	Thyroid hormones
TR β	NR1A2	Thyroid hormones
RAR α	NR1B1	Retinoic acid
RAR β	NR1B2	Retinoic acid
RAR γ	NR1B3	Retinoic acid
PPAR α	NR1C1	Fatty acids, leukotriene B ₄ , fibrates
PPAR β	NR1C2	Fatty acids
PPAR γ	NR1C3	Fatty acids, prostaglandin J ₂ , thiazolidinediones
Rev-erb α	NR1D1	Orphan
Rev-erb β	NR1D2	Orphan
ROR α	NR1F1	Cholesterol, cholesteryl sulfate
ROR β	NR1F2	Retinoic acid
ROR γ	NR1F3	Orphan
LXR α	NR1H3	Oxysterols, T0901317, GW3965
LXR β	NR1H2	Oxysterols, T0901317, GW3965
FXR α	NR1H4	Bile acids, fexaramine
FXR β^a	NR1H5	Lanosterol
VDR	NR1I1	Vitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D ₃
PXR	NR1I2	Xenobiotics, 16 α -cyanopregnenolone
CAR	NR1I3	Xenobiotics, phenobarbital
HNF4 α	NR2A1	Orphan
HNF4 γ	NR2A2	Orphan
RXR α	NR2B1	Retinoic acid
RXR β	NR2B2	Retinoic acid
RXR γ	NR2B3	Retinoic acid
TR2	NR2C1	Orphan
TR4	NR2C2	Orphan
TLL	NR2E2	Orphan
PNR	NR2E3	Orphan
COUP-TFI	NR2F1	Orphan
COUP-TFII	NR2F2	Orphan
EAR2	NR2F6	Orphan
ER α	NR3A1	Estradiol-17 β , tamoxifen, raloxifene
ER β	NR3A2	Estradiol-17 β , various synthetic compounds
ERR α	NR3B1	Orphan
ERR β	NR3B2	DES, 4-OH tamoxifen
ERR γ	NR3B3	DES, 4-OH tamoxifen
GR	NR3C1	Cortisol, dexamethasone, RU486
MR	NR3C2	Aldosterone, spiro lactone
PR	NR3C3	Progesterone, medroxyprogesterone acetate, RU486
AR	NR3C4	Testosterone, flutamide
NGFI-B	NR4A1	Orphan
NURR1	NR4A2	Orphan
NOR1	NR4A3	Orphan
SF1	NR5A1	Orphan
LRH-1	NR5A2	Orphan
GCNF	NR6A1	Orphan
DAX-1	NR0B1	Orphan
SHP	NR0B2	Orphan

Ядерные ксенорецепторы активируют также синтез ферментов II фазы детоксикации (фазы конъюгации ксенобиотиков) — изоферменты глутатион-S-трансферазы (GST), катализирующие конъюгацию гидроксилированных ксенобиотиков и эндогенных липофильных соединений с глутатионом (в цитоплазме, эндоплазматическом ретикулуме и митохондриях), а также изоформы убиквитинглюкозилтрансферазы (UGT), глюкоронозилтрансферазы (GDP-T), сульфотрансферазы, карбоксилэстеразы и др. [22]. Эти ферменты модифицируют и повышают растворимость ксенобиотиков и эндогенных липофильных соединений. Ядерные ксенорецепторы регулируют также III фазу детоксикации — процесс элиминации модифицированных ксенобиотиков из клеток и из организма. Ее обеспечивают трансмембранные переносчики — транспортёрные белки — преимущественно белки множественной лекарственной устойчивости — MRP1 (белки семейства ABC) и MRP2, а также транспортёрные белки семейства OATP. Они представлены преимущественно в гепатоцитах, поджелудочной железе, тонком и толстом кишечнике и почках [22].

Ядерный арилгидрокарбонный ксенорецептор (AhR) обеспечивает метаболизм и элиминацию многих стойких загрязнителей окружающей среды: галогенизированные ароматические гидрокарбоны, диоксины в том числе 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*p*-диоксин (ТСДД), вызывающий при воздействии на человека и животных тератогенный, канцерогенный эффект, а также развитие диоксиновой интоксикации с хлоракне, атрофию тимуса, гиперплазию эпителия (особенно протоков слюнных желез, что формирует развитие хлоракне), а также гепатотоксические, иммунотоксические и нейротоксические эффекты [21, 23, 24]. Кроме того, AhR регулирует метаболизм и элиминацию 3-метилхолантрена (3-МХ), В-нафтофлавона (В-НФ), ряда полициклических ароматических гидрокарбонов, в том числе бенза (а) пирена и других соединений [23-30]. AhR в цитоплазме находится в прочном комплексе с молекулярным шапероном — белком теплового шока (HSP90), а также с ко-шапероном-белком р23 и с ассоциированным с вирусным гепатитом В белком ХАР 2 [23]. После связывания с лигандом (вышеперечисленными ксенобиотиками — ПАУ и др.) AhR в комплексе с HSP90 и с молекулами партнерами ядерного транспорта Arnt (в виде AhR/Arnt) гетеродимера транслоцируется в ядро, связывается с промоторной зоной ДНК и регулирует индукцию ферментов P450, преимущественно изоформ CYP1A1, CYP1A2, а также CYP1B1 [22, 23]. Транскрипция ядерного ксенорецептора

AhR сопряжена с одновременной экспрессией ядерного транскрипционного фактора Nrf2, который регулирует экспрессию генов, регулирующих синтез ферментов антиоксидантного ответа и играет роль окислительно-восстановительного транскрипционного цитопротекторного фактора при окислительном стрессе [23, 25]. Вместе с белком-регулятором Keap1, Nrf2 представляет одну из крупных клеточных антиоксидантных систем (Nrf2 — Keap1), выступающую в качестве молекулярного сенсора в обеспечении клеточного гомеостаза, активируемую эндо- и экзогенными факторами [25]. Кроме того, Nrf2 участвует в регуляции экспрессии цитопротекторных генов, активирующих индукцию антиоксидантов — глутатион-S-трансферазы, тиоредоксинредуктазы, гемоксигеназы, металлотионеина 1, супероксиддисмутазы, NAD(P)H-редуктазы в тканях, преимущественно в печени, легких, желудочно-кишечном тракте, желчном пузыре, коже и слюнных железах [23, 25]. Таким образом, активация ядерного ксенорецептора AhR сопровождается также активацией Nrf2, обеспечивающего антиоксидантную защиту и активирующего экспрессию цитопротекторных генов, регулирующих индукцию ферментов системы детоксикации и элиминации чужеродных соединений в клетках многих органов. Дисфункция AhR сопровождается развитием интоксикаций и активацией канцерогенеза.

Прегнановый ядерный ксенорецептор (PXR, NR1H2) участвует в детоксикации ксено- и эндобиотиков и в различных физиологических процессах, таких как метаболизм липидов, гомеостаз глюкозы и воспалительных реакциях. PXR высоко экспрессируется в печени, кишечнике, почках, в низких уровнях — в моницитах, матке, яичниках, плаценте, молочных железах, остеокластах, сердце, надпочечниках, костном мозге и отдельных областях мозга (ЦНС) [1, 2, 3]. PXR является ключевым регулятором метаболизма и элиминации ксенобиотиков, в том числе пестицидов, эндогенных липофильных соединений. Более 70% лекарственных средств метаболизируется под контролем PXR. Кроме того, PXR регулирует экспрессию генов биосинтеза, транспорта и метаболизма желчных кислот посредством холестерина-7 α -гидроксилазы (CYP7A1), а также при взаимодействии с другими ЯР (PPAR, RAR, RXR, FXR) регулирует холестеринный обмен и гомеостаз липидов, метаболизм стероидных и тиреоидных гормонов, витаминов и других соединений. PXR регулирует экспрессию генов, активирующих синтез ферментов P450, обеспечивающих I фазу биотрансформации ксенобиотиков, пре-

имущественно CYP3A4 и CYP3A5 (до 80%), а также CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP7A1. Кроме того, PXR активирует экспрессию генов, вызывающих индукцию ферментов II фазы биотрансформации ксенобиотиков — фазы конъюгации; а также синтез транспортных белков, обеспечивающих III фазу биотрансформации — элиминацию модифицированных ксенобиотиков и эндогенных метаболитов — белков MDR1, MDR2 и OATP2. PXR активируется множеством лекарственных препаратов (рифампицином, который используется как положительный контроль, таксолом, клотримазолом, ритонавиром, дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов и др.), многими пестицидами (ХОС, ФОС, гербицидами, инсектицидами, карбаматами и др.), экстрактами трав [1–4, 19, 21].

Наряду с выполнением своей основной функции — регуляции биотрансформации и элиминации ксенобиотиков, PXR играет важную роль в эндобиотическом метаболизме и гомеостазе желчных кислот, витаминов, гормонов и других соединений. Так, PXR принимает определённое участие в печёночном глюконеогенезе, подавляя экспрессию генов, лимитирующих скорость ферментов глюконеогенеза — глюкозо-6-фосфатазы (G-6-Ph) и фосфоэнолпируваткарбоксилазы 1 (PEPCK 1). Наряду с другими ЯР (LXR, HNF-4, FXR, PPAR и др.) PXR принимает активное участие как в липогенезе, так и метаболизме липидов [1–4, 112]. PXR участвует в регуляции транскрипционной активности стеролсвязывающего регуляторного белка (SREBP-1), метаболизме триглицеридов, жирных кислот. Взаимодействуя с другими ЯР (LXR, PPAR), PXR регулирует бета-окисление липидов, транспорт и катаболизм холестерина. С другой стороны, выявлена проатерогенная роль PXR, активация которого приводит к уменьшению экспрессии белков-транспортёров-ABCA в гепатоцитах.

Кроме того, PXR участвует в стероидном гомеостазе. Генетическая или фармакологическая активация PXR повышает в крови уровни кортикостерона и альдостерона. Римфампицин, который активирует PXR, в итоге увеличивает содержание стероидов в моче [112]. PXR участвует также в регуляции обмена андрогенов: снижает андрогенную активность и подавляет андроген-зависимую пролиферацию клеток в простате, вследствие чего может представлять новую терапевтическую мишень для лечения гормонзависимых форм рака простаты.

Важную роль PXR играет в детоксикации желчных кислот и билирубина [1–4]. Желчные кислоты, синтезируемые в печени, являются

конечными продуктами катаболизма холестерина и представляют собой основной путь для элиминации холестерина из организма. PXR регулирует экспрессию генов, которые участвуют в метаболизме желчных кислот, индуцируя экспрессию ферментов группы CYP3A, что обеспечивает гидроксилирование желчных кислот и их элиминацию. PXR регулирует II фазу детоксикации (конъюгации) желчных кислот, индуцируя экспрессию генов, которые ферментативно обеспечивают процессы конъюгации, а также элиминации, регулируя экспрессию транспортёрных белков MRP2 и OATP2. В процессах детоксикации желчных кислот PXR взаимодействует с фарнезоидным ЯР (FXR). При определенном полиморфизме PXR и его сигнальных путей развивается склерозирующий холангит, синдром холестаза и склерозирующий билиарный цирроз [1, 2, 112], которые сегодня лечатся с применением активаторов PXR.

PXR принимает определенное участие в метаболизме витаминов и минеральном обмене [112]. Так, витамин K2 имеет решающее значение в образовании костной ткани и используется для лечения остеопороза, метаболизм K2 регулирует PXR. Идентифицировано несколько генов-мишеней PXR, связанных с функциями остеобластов. В свою очередь, витамин K2 активирует PXR и индуцирует экспрессию ряда остеобластогенных факторов [1–3]. PXR принимает участие в метаболизме витамина D вместе с другими ЯР. Длительная активация PXR приводит к дефициту витамина D или остеомалации. PXR также принимает участие в метаболизме одного из антиоксидантных факторов — витамина E [112]. Последующее окисление, конъюгацию и элиминацию витамина E также регулирует PXR.

PXR также способствует метаболизму ретиноидов и ретиноевой кислоты. Последняя кислота является метаболитом витамина A, который связывается и активирует рецептор ретиноевой кислоты (RAR). RAR образует гетеродимер с RXR и активирует транскрипцию генов, ассоциированных с клеточной дифференцировкой и апоптозом, что приводит к ингибированию клеточного роста. Поэтому ретиноиды нашли применение в качестве противораковых средств при некоторых типах рака [112]. В тоже время активация PXR ускоряет метаболизм ретиноевой кислоты. Активация PXR, к сожалению, сопровождается иммуносупрессией, усилением воспалительных процессов [1–4, 112]. В свою очередь, провоспалительные цитокины, в частности IL-6, вызывают заметное снижение активности PXR и индукции CYP3A4 и 3A5. С определенным полиморфизмом PXR и генов, регулирующих конъюга-

цию и элиминацию ксено- и эндобактериотоксиков, связывают развитие гепатитов, холангитов, воспалительных заболеваний кишечника, в частности болезни Крона, а также развитие определенных типов рака гепато-билиарной системы и кишечника [1, 2, 112].

Специфическим ингибитором PXR и синтеза CYP3A4 является сульфатан — одно из наиболее биологически активных фитохимических соединений в рационе человека, которое присутствует в высоких концентрациях в некоторых крестоцветных овощах, особенно в брокколи, и обладает противораковым действием.

Еще одним ЯР, регулирующим метаболизм и элиминацию ксенобиотиков, является конститутивный андростановый рецептор (CAR, NR112). Он образует гетеродимер с рецептором ретиноевой кислоты (RXR) и вызывает экспрессию генов, индуцирующих синтез ферментов P450: CYP2A6, CYP2B1, CYP2B6, CYP2C9 и CYP2C19. Активатором CAR является фенотербитал и 5 α -прегнан, а ингибиторами — клотримазол, андростенон и прогестерон [1–4, 21]. CAR — ксенобиотикосенсорный ядерный рецептор, способный распознавать и метаболизировать различные экзогенные и эндогенные соединения, преимущественно в кооперации с RXR, PXR, рецептором витамина Д и другими ЯР. Подробнее особенности функций прегнанового (PXR) и андростанового (CAR) ксенорецепторов описаны нами в 1-й части статьи*.

Гормональные ядерные рецепторы. Основное место в номенклатуре ЯР занимают ядерные рецепторы гормонов, являющиеся специализированными транскрипционными факторами, которые в виде гомо- или гетеродимеров связываются с промоторной областью конкретных генов-мишеней и регулируют (активируют или подавляют) транскрипцию этих генов-мишеней в ответ на эндогенные лиганды-гормоны. Эндогенными агонистами гормональных ЯР являются липофильные эндогенные соединения, которые при связывании с LBD ЯР способствуют конформационным изменениям рецептора. Выделяется два основных подкласса ЯР гормонов: стероидные и нестероидные ЯР. Рецепторы стероидных гормонов функционируют, как правило, в виде димеров, находятся в цитоплазме клеток в связи с белками-шаперонами. Миграция в ядро происходит после связи с лигандом-гормоном и при взаимодействии с комплексом белков коактиваторов и другими регуляторами транскрипции генов, в том числе РНК-полимеразы, ацетилтрансферазы и деацетилазы. После взаимодействия ЯР совместно с коакти-

ваторами с промоторной зоной ДНК целевого гена начинается экспрессия его копий — мРНК, регулирующих большое разнообразие физиологических процессов эндокринной системы.

Рецепторы тиреоидных гормонов (TR, NR1A) — это ядерные рецепторы тиреоидных гормонов TR α и TR β . Эндогенными лигандами данных рецепторов являются гормоны щитовидной железы: тиронин (Т4) и трийодотиронин (Т3), регулирующие развитие и широкое разнообразие критических клеточных функций, включая основной обмен и метаболизм белков, жиров и углеводов. Гормоны щитовидной железы (Т3 и Т4) — единственные известные молекулы в земных организмах, в которые ковалентно включены атомы йода, причем Т3 — более активный, но короткоживущий гормон щитовидной железы. Дисбаланс этих гормонов вызывает эндокринные расстройства, включая гипертиреоз (например, болезнь Грейвса) и гипотиреоз (например, болезнь Хашимото). ЯР TR α и TR β активирует Т4, фармакологическим агонистом TR α и TR β является декстротироксин, а селективным агонистом TR β — собетиром [32–37]. TR α 2, утративший функционирующий ДНК-связывающий домен, действует как транскрипционный супрессор. Дисфункция тиреоидных ЯР возникает при длительном воздействии многих химических факторов, в том числе пестицидов, так называемых эндокринных дизрапторов или эндокринных разрушителей.

Эндокринные дизрапторы — экзогенные вещества, поступая в организм и связываясь с ЯР, оказывают гормональноподобные эффекты, нарушающие гомеостатические механизмы регуляции эндогенными гормонами процессов жизнедеятельности живых организмов. Многие химические соединения, в том числе пестициды, вызывают угнетение или повышение функции тиреоидных рецепторов, а следовательно, — нарушение функции тканей-мишеней [106, 109, 113]. Такие изменения тиреоидного статуса схожи с изменениями при развитии эндемического зоба. Кроме того, нарушение тиреоидного статуса способствует развитию ряда общесоматической патологии: миокардиодистрофии, атеросклероза, ожирения, сахарного диабета II типа [109, 110].

К известным эндокринным дизрапторам относятся пестициды. Описано снижение содержания тиреоидного гормона Т4 начиная с 7-го дня беременности к 15 дню воздействия фунгицида манкоцеба при ежедневном введении его крысам в дозе 50–150 мг/кг [113].

* Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки, 2015, №4

Изменения тиреоидного статуса крыс отмечено при длительном (в течение 6-и недель) низких доз (1,9мкг/кг) дихлордифенилтрихлорэтана. Динамика показателей тиреоидного статуса была аналогична изменениям, наблюдающимся при развитии гипотиреоза [105]. Описано уменьшение функции тиреоидных ЯР при воздействии ХОС, ФОС, пиретроидов и других пестицидов.

Ядерный рецептор ретиноевой кислоты имеет 3 подтипа: RAR α (NR1B1), RAR β (NR1B2) и RAR γ (NR1B3), которые кодируются разными генами. Натуральным лигандом или активатором для всех трех подтипов RAR является метаболит витамина А — третиноин, а селективным агонистом для RAR α — тазаротен, для RAR β и RAR γ — тазаротен и адапален. В транскрипции RAR основную роль выполняют протеинкиназы и протеасомы [38]. ЯР RAR — это транскрипционные трансрегуляторы, контролирующие экспрессию определенных генов. Их экспрессия наряду с белками-коактиваторами регулируется процессами фосфорилирования и дефосфорилирования (включение и выключение экспрессии генов) [39]. RAR поддерживают гомеостаз, регулируя процессы пролиферации и дифференциации стволовых клеток, в том числе системы кроветворения. Утрата, накопление мутаций или абберантных модификаций конкретных RAR приводит к неконтролируемому пролиферативным процессам и канцерогенезу. Функция семейства RAR зависит от транскрипции регуляторов, образования гетеродимера с RXR и заключается в регуляции экспрессии подмножества генов-мишеней, участвующих в дифференцировке и функционировании гемопоэтических, мезенхимальных и нервных стволовых клеток, пролиферации и апоптозе [39, 40]. Следовательно, подтипы RAR играют важную роль в различных биологических процессах, в том числе развитии, репродукции, иммунитете, органогенезе и гомеостазе, а также в формировании дефицита витамина А [39, 40]. Продукты RAR наряду с геномными эффектами индуцируют ряд негеномных реакций, таких как быстрая и кратковременная активация киназных каскадов на цитоплазматической стороне клеточной мембраны [38,39]. Одна из основных функций RAR — участие в самообновлении и дифференцировке гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) наряду с другими многочисленными факторами (цитокнины, факторы роста, комплексы белков-коактиваторов транскрипции генов RAR), причем каждый подтип RAR выполняет специфические и разные модуляторные роли [40, 41]. Так, RAR γ в кооперации с шаперонами регулирует равновесие между зрелыми клетка-

ми крови и ГСК. Кроме того, RAR γ регулирует количество и функцию Т-лимфоцитов, особенно Т-цитотоксичности [45], а также транскрипцию генов цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-12, ИФН- γ , TNF α) путем непосредственного связывания с промотором регуляторных элементов [39, 40, 42, 43, 45]. Наряду с этим, RAR γ оказывает противовоспалительный эффект и регулирует аутоиммунные процессы [40, 42, 43, 45]. Показано, что RAR α ингибирует дифференциацию нейтрофилов с помощью микро-РНК [50], а также повышает чувствительность селективных агонистов к антипролиферативным эффектам [42, 50]. Выявлено, что RAR γ участвует в пролиферации и дифференцировке клеток кожи [44]. В тоже время длительное местное лечение ретиноидами индуцирует гиперпролиферацию кератиноцитов, что приводит к эпидермальной гиперплазии. Ретиноиды являются весьма эффективными при лечении кожных заболеваний, таких как угревая сыпь, атопический дерматит, псориаз и хлоракне — основной индикатор диоксидной интоксикации. При этом эффекты ретиноидов связывают с их способностью нормализовать процессы кератинизации и дифференциации эпидермиса, подавлять воспаление путем ингибирования продуцирования цитокинов, с подавлением большей части псориаз-связанных генов и с активацией AhR [44, 45, 47].

Выявлена роль RAR α в нейронной гомеостатической пластичности путем усиления постсинаптического ответа рецептора глутамата [46]. RAR α представлены в гиппокампе и нейрональных дендритах и накапливаются в дендритных гранулах, а также обеспечивают синаптическую пластичность — гиппокамп-зависимое пространственное обучение и память [42, 46]. Нарушение метаболизма ретиноидов сопровождается развитием нейродегенеративных заболеваний, в связи с чем ретиноиды являются кандидатами для лечения этих заболеваний. Учитывая способность RAR регулировать рост и дифференцировку клеток в течение всей жизни, очевидно, что их полиморфизм, мутации или избыточная экспрессия могут быть вовлечены в опухолевый рост [47, 48, 49]. Так, при миелоидной лейкемии человека ген RAR α становится мишенью хромосомных перестроек, приводящих к агрегации белков, способствующих прогрессированию пролиферативных процессов [50]. В свою очередь, в некоторых тканях и органах потеря RAR γ подтипа связана с онкогенезом [47, 49], в связи с чем RAR γ рассматривается как супрессор опухолевого роста [51]. Преждевременное старение кожи и рак кожи после интенсивного воздействия УФО связывают с

резким снижением и деградацией $RAR\gamma$ [44, 47]. В противоположность этому, снижение активности или потеря экспрессии $RAR\beta$ в легких, молочной железе и шейке матки ассоциируется с онкогенезом в этих органах [48, 49]. Реэкспрессия $RAR\beta$ или восстановление промоторной активности $RAR\beta$ путем деметилирования ДНК снижает онкогенность раковых клеток [42, 48]. Выявлено, что $RAR\alpha$ участвует в эстрогенопосредованной пролиферации и развитии рака молочной железы и других гормонозависимых формах рака репродуктивной системы [48].

Таким образом, целостность RAR и его сигнальных путей абсолютно необходима для гомеостаза, особенно у взрослых. Накопление мутаций или аномальных модификаций RAR и молекул его сигнальных путей или его промоторной зоны в ДНК при воздействии ксенобиотиков, в том числе пестицидов, приводит к неконтролируемому пролиферативным процессам и опухолевому росту [42, 44, 48].

Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом – $PPAR\alpha, \beta, \gamma$ ($NR1C1$, $NR1C2$ и $NR1C3$) являются лигандзависимыми факторами транскрипции, различающимися тканевым распространением, функциями и специфичностью лигандов [52, 53]. Данные рецепторы регулируют гомеостаз липидов и их β -окисление, клеточную дифференцировку, пролиферацию и иммунный ответ [52, 60]. Семейство $PPAR\alpha$ имеет большое разнообразие потенциальных агонистов, в том числе многие жирные кислоты и продукты их окисления, а также лизофосфотидиловая кислота, простаглицлин, лейкотриены B_4 (LTB_4), безафибраты и др. [54–60]. Эти рецепторы также связываются с гипополипидемическими препаратами ($PPAR\alpha$) и антидиабетическими тиазолидиндионами ($PPAR\gamma$), сартанами, а также с многими нестероидными противовоспалительными препаратами, такими как сулиндак, индометацин и др. [52, 53, 56]. После активации лигандом $PPAR$ образует гетеродимер с RXR и выступает в качестве фактора транскрипции [53, 60]. Рецепторы $PPAR\alpha$ экспрессируются преимущественно в тканях с высоким уровнем катаболизма жирных кислот: печени, мозге, сердце, скелетных мышцах, надпочечной и жировой тканях, особенно в буром жире [53, 54]. Кроме того, $PPAR\alpha$ широко представлены в стенках сосудов: в эндотелиальных, гладкомышечных клетках и макрофагах [52, 54, 62, 63]. В этих тканях $PPAR\alpha$ являются ключевыми регуляторами метаболизма глюкозы, жирных кислот и липопротеинов, а также модуляторами баланса энергии, пролиферации и дифференцировки клеток, воспаления и атеросклероза [52, 62]. Активация

$PPAR\alpha$ ослабляет или ингибирует ряд медиаторов повреждения сосудов, в том числе обуславливающих липотоксичность, воспаление, окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию, ангиогенез, и тромбоз [70–72]. Кроме того, активация $PPAR\alpha$ ингибирует рост опухоли и её ангиогенез посредством подавления индуцированного гипоксией сигнального фактора 1α в раковых клетках [113]. Недавно выявлена роль $PPAR\alpha$ в регуляции транскрипции цитохромов $P450$ (в кооперации с PXR) [113], обеспечивающих метаболизм пестицидов и других ксенобиотиков, а также лекарств и эндогенных липофильных соединений. Активация $PPAR\alpha$ синтетическими и эндогенными лигандами увеличивает экспрессию $CYP\ 3A4, 1A1, 2B6, 2C8$ и $7A1$ в первичных гепатоцитах человека [114], а также экспрессию ферментов и белков II и III фазы детоксикации. $PPAR\alpha$ активируют синтетические лиганды: фибраты, амфифильные карбоновые кислоты (гемфиброзил), клофибраты, безофибрат и фенофибрат [113]. Фибраты снижают уровень триглицеридов и повышают уровень ЛПВП, которые уменьшают риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [113]. $PPAR$ экспрессируются по всей ЦНС, увеличивают миелинизацию аксонов, оказывают нейропротекторные эффекты [113], в связи с чем активация $PPAR$ и моделирование функции найдет также место при лечении нейродегенеративных заболеваний.

Нарушения регуляции и функции $PPAR\alpha$ при воздействии ксенобиотиков, в том числе пестицидов, приводят к развитию метаболического синдрома, ожирения, печеночного стеатоза, сахарного диабета II типа и патологии сердечно-сосудистой системы [52, 53, 64, 65, 69, 70, 71]. Установлены ассоциации между полиморфизмом генов $PPAR\alpha$ и инфарктом миокарда [72]. В зависимости от полиморфизма $PPAR\alpha$ выявлен повышенный в 2,7 раза риск развития сахарного диабета II типа [76]. S.Cresci и др. показали, что эффективность терапии β -блокаторами зависит от полиморфизма $PPAR\alpha$ [77]. Среди 735 пациентов с гипертензией, получавших данные препараты GG-гомозиготы $PPAR\alpha$ имели на 48% ниже риск повторной госпитализации, тогда как у носителей C-аллеля риск повторной госпитализации оказался в 3 раза выше [77].

Одной из основных функций $PPAR\alpha$ является регуляция липогенеза и окисление жирных кислот [59, 60]. Липогенез состоит из синтеза *de novo* жирных кислот и последующей конверсией этих жирных кислот в триглицериды. $PPAR\alpha$ влияет на липогенез путем увеличения транскрипции гена стеарол-CoA-десатуразы и других липогенных генов при

кооперативном регулировании первичных факторов транскрипции — стерольного регуляторного элемента — связывающего протеина (SReBP-1c) и печеночного рецептора (LXR α) [54, 62, 65]. PPAR α контролирует, также, β -окисление жирных кислот в митохондриях и пероксисомах, а также микросомное ω -окисление жирных кислот энзимами CYP4A [65]. Кроме того, PPAR α контролирует экспрессию ряда печеночных генов, кодирующих протеины, вовлеченные в метаболизм липопротеинов, опосредованный липопротеинлипазами и связанный со снижением экспрессии ингибитора липопротеинлипаз — аполипопротеина (APO) C-III и APO-I. Этот процесс сопровождается уменьшением уровня триглицеридов (Тг) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), высвобождением жирных кислот, которые накапливаются в адипоцитах или метаболизируются в скелетных мышцах [53, 57, 59, 65, 66, 68]. PPAR α также участвуют в повышении обратного захвата транспорта холестерина (ХС) [66, 68]. Влияние PPAR α на профиль липопротеинов реализуется стимуляцией окисления жирных кислот, что противодействует проатерогенному состоянию при высоком уровне ТГ и низком уровне ЛПВП в плазме крови [65, 66, 68].

Выявлено, что от полиморфизма и вариации генов PPAR α и γ зависит физическое состояние человека, в частности спортсменов [73, 74]. В геномике спортсменов большое внимание уделяется вариации PPAR α и γ [74]. Предполагается, что профотбор в спортсмены будет базироваться на оценке активности ЯР, в частности PPAR, RAR и особенно глюкокортикоидного и минералокортикоидного ЯР. Открывается возможность создания диагностических комплексов на основе ДНК-технологий для выявления индивидуальной наследственной предрасположенности человека к физическим нагрузкам различной интенсивности и длительности. Агонисты ЯР, в частности PPAR α и γ , уже начали использоваться в качестве «допинга» для повышения энергетического обмена в мышцах у спортсменов [78].

Таким образом, ЯР PPAR регулируют гены, ответственные за метаболизм жирных кислот, и опосредуют баланс между клеточными жирными кислотами и метаболизмом глюкозы. Активированные PPAR α регулируют метаболизм липопротеинов в печени, баланс энергии, пролиферацию и дифференцировку клеток, в том числе гемопоэтических, а также моделируют реакции воспаления. С полиморфизмом и суперэкспрессией PPAR связан риск пролиферативных процессов и опухолевого роста. Оценка функционального состояния PPAR будет лежать в основе профотбора и индивидуального подхода к выбору лечения.

Рецепторы стероидных гормонов. ЯР стероидных гормонов являются рецепторами класса NR3C с эндогенными лигандами-гормонами, которые делятся на две группы: на 3-гидроксистероиды (эстрогенный рецептор α и эстрогенный рецептор β) и 3-кетостероиды (прогестероновый, андрогенный, глюкокортикоидный и минералокортикоидный). Эти рецепторы находятся в клетках в виде гомо- или гетеродимеров, соединенных с молекулами белков-шаперонов, преимущественно HPS 90 и иммуофименами (FKBP52:FKBP4, Q027990) [79]. На транскрипцию гена стероидных гормонов влияют также белки-коактиваторы, такие как активатор протеина 1 (AP-1), ядерный фактор карра β (NF- κ β) и др. [79, 84, 85, 90].

Рецепторы женских половых гормонов (эстрогенов и прогестерона). Эстрогеновый рецептор α (ER α , NR3A1) и эстрогеновый рецептор β (ER β , NR3A2) регулируют разнообразные физиологические процессы. Активируясь женскими половыми гормонами-эстрогенами, ER опосредуют физиологические эффекты эстрогенов на репродуктивное развитие, рост, дифференцировку и функционирование многих репродуктивных тканей (яичники, матка, молочные железы), а также другие органы (сердце, печень, кости и др.) [85, 86, 88]. Как известно, женские половые гормоны-эстрогены и прогестерон образуются в женских половых железах — яичниках и обеспечивают репродуктивную функцию, ответственны за развитие вторичных половых признаков, рост и созревание женских гениталий, стимулируют рост и созревание скелета, способствуют отложению подкожной жировой клетчатки, характерной для женского организма, контролируют менструальный цикл.

Наряду с образованием эстрогенов и прогестерона яичники секретируют значительное количество андрогенов. В свою очередь, у мужчин в яичках и печени также секретируется небольшое количество эстрогенов. В яичках секретируется около 1/3 эстрогенов крови. Остальная часть их образуется в печени вследствие конверсии тестостерона. Биосинтез стероидов — эстрона и эстрадиола происходит в яичнике. Биологически наиболее активен эстрадиол, 95% которого образуется в фолликуле, а его уровень в крови служит показателем созревания фолликула. Эстриол — метаболит эстрадиола и эстрона, обладает наименьшей биологической активностью. Эстрогены не являются канцерогенами, но инициируют процессы пролиферации в эндометрии и молочной железе под действием эндокринных дизрапторов, создают условия для злокачественного перерождения.

Биологическое действие эстрогенов в тканях-мишенях регулируется $ER\alpha$ и $ER\beta$. Эстрогены путем диффузии проходят мембрану клетки и в цитоплазме связываются с лигандсвязывающим доменом ER и HSP90 и транслоцируются в ядро, где в комплексе с корегулятором и специфическими белками-активаторами – протеином 1 (AP-1), ядерным фактором карпа В (NF- κ B), селективными модуляторами эстрогенных рецепторов (SEPM) и (SnuRM) регулируют транскрипцию генов в промоторной зоне ДНК, что ведет к синтезу большого количества специфических целевых мРНК и белков, способствующих росту и развитию соответствующих органов и тканей (молочная железа, матка и др.) [79–84]. Эндогенными лигандами-агонистами $ER\alpha$ являются эстриол, эстрон, а также синтетический эстроген – Y134 [79, 80]. Также проявляют активность частичного агониста для $ER\alpha$ R, R-THC [80]. Эндогенные агонисты для $ER\beta$ пока не идентифицированы, селективными агонистами для него являются синтезированные соединения – диарилпропеонитрил, принаберил и WAY200070 [79, 80]. Метаболизм и элиминация эстрогенов происходит в гепатоцитах и энтероцитах под контролем ключевого регулятора метаболизма ксено- и эндобиотиков – PXR в кооперации с RXR и другими ЯР [1–4].

Частичным селективным антагонистом для $ER\alpha$ и $ER\beta$ является базедоксифен. $ER\alpha$ и β могут быть блокированы неизбирательно тамоксифеном и ралоксифеном [79], причем тамоксифен – антагонист для рецепторов эстрогена в молочной железе, но является агонистом для ER в матке [80–83]. $ER\alpha$ и $ER\beta$ часто функционируют как Инь и Янь. Если $ER\alpha$ в молочной железе вызывает пролиферативные эффекты, то $ER\beta$ – антипролиферативные [79, 80–84]. Эта характерная особенность $ER\beta$ широко изучается фармакологами для поиска средств, воздействующих на $ER\beta$, как терапевтическую мишень при лечении рака груди, толстой кишки и простаты, а также при лечении расстройств репродуктивной системы, остеопороза, патологии сердечно-сосудистой системы, ожирения, расстройств иммунитета, некоторых заболеваний ЦНС, таких как шизофрения, паркинсонизм, поскольку $ER\beta$ представлены в клетках ряда регионов мозга [82, 83].

Оценка трансактивации эстрогенных рецепторов при воздействии различных химических веществ широко используется в их скрининге в качестве биомаркеров для определения уровня воздействия эндокринных дизрапторов и регламентирования химических веществ [92–96]. Так, Kojima H. Et al. при про-

ведении скрининга по оценке активации эстрогеновых и андрогеновых ЯР при воздействии 200 различных пестицидов *in vitro* методом Reporter gene assay на культуре овариальных клеток выявили, что более 30% исследованных пестицидов вызывают суперэкспрессию ER и андрогенных рецепторов, в том числе хлорорганические, фосфорорганические соединения, гербициды, фунгициды (карбаматы и др.), а также пиретроиды и др. [104].

ER связываются с широким спектром соединений, характеризующихся значительным химическим разнообразием. Лиганды ER охватывают диапазон частичных агонистов, включая генистеин, 4-гидрокситамоксифен, ралоксифен и др. [80–82]. Эти молекулы очень похожи на природный лиганд эстроген-17-эстрадиол и синтетический агонист – диэтилстильбестрол. Кроме того, химически разнообразные лиганды ER включают природные продукты – микотоксин зеаралеон и куместерол, пестициды ДДТ, кепон и др., компоненты продуктов питания – генестеин и энтеролактон, а также такие химикаты, как бисфенол А и др. [83, 87, 88, 92, 93]. Причем, многие компоненты окружающей среды – пестициды, полихлорированные бифенилы, бисфенол А, полибромидные дифениловые эфиры, фталаты, акриламиды, микотоксин – зеараленон и многие фитоэстрогены выступают как эндокринные, так и сексуальные дизрапторы, вызывая нарушение функции эндокринной системы и сексуального поведения [88, 92, 93–96, 105].

Описаны характерные эстрогенные эффекты стойких хлорорганических пестицидов – дильдрина, эндосульфана и линдана в первичных нейрональных культурах [111]. Данные пестициды ингибировали связывание эстрадиола с рецепторами эстрогенов кортикальных нейронов и гранулярных клеток мозжечка в первичной культуре. Дильдрин и эндосулфан стимулировали фосфорилирование протеинкиназ В (киназа Акт) кортикальных нейронов. Линдан ингибировал опосредуемую эстрадиолом активацию киназы Акт и регулируемых внеклеточными сигналами киназ I и 2. В тоже время экстракт кортикальных нейронов, подвергнутых воздействию исследованных пестицидов, индуцировал пролиферацию клеток рака молочной железы линии MCF-7. Считают, что нейротоксические эффекты, вызванные данными пестицидами опосредованы эстрогенными эффектами, в частности, воздействиями на $ER\beta$ [111].

Отмечена избыточная экспрессия $ER\alpha$ и повышение к ним чувствительности культивируемых антральных фолликулов мышей при воздействии метоксихлора и его метаболитов

[112]. Воздействие метоксихлора в течение 96 час. приводило к нарушению их роста. Фолликулы с избыточной экспрессией ER α характеризовались пониженной экспрессией мРНК CYP3A41A. Считают, что повышенная чувствительность фолликулов с избыточной экспрессией ER α к данному пестициду и его метаболитам обусловлена снижением их клиренса, связанного с дефицитом CYP3A41A, что, в свою очередь, обусловлено с угнетением функции ключевого регулятора метаболизма ксенобиотиков – PXR.

Прогестероновый рецептор (PXR, NR3C3) относится к 3-кетостероидным рецепторам, регулирующим эффекты женского полового гормона прогестерона в клетках-мишенях. Прогестерон секретируется желтым телом в яичниках, а также корой надпочечников и яичками, где используется как предшественник для биосинтеза кортикостероидов и андрогенов. Метаболизируется прогестерон в печени, все три фазы его метаболизма регулируются ксенорецептором PXR [1–3].

Прогестерон является антагонистом эстрогенов, ограничивает их пролиферативный эффект в эндометрии, миометрии и эпителии влагалища, вызывая стимуляцию секреции железами эндометрия секрета, содержащего гликоген, уменьшая строму подслизистого слоя, т.е. вызывает характерные изменения эндометрия, необходимые для имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Прогестерон снижает тонус мышц матки, вызывает их расслабление, оказывает пирогенное влияние. Кроме того, прогестерон вызывает пролиферацию и развитие молочных желез и в период беременности способствует угнетению процесса овуляции, обладает небольшим катаболическим эффектом. При длительном терапевтическом применении способствует появлению акне, олигоменореи, задерживает натрий, хлориды и воду в организме.

Эндогенным лигандом для PR является гормон прогестерон, селективным агонистом – медроксипрогестерон Б, левоноргестрел и др. Селективными антагонистами PR являются улипристал ацетат, мифепристон, анапристон и др. PR экспрессируются во многих тканях: яичниках, матке, стенках влагалища, в молочных железах, в коже [115–118].

Врожденная или приобретенная недостаточность PR или структурных образований его сигнальных путей приводит к репродуктивным нарушениям – бесплодию, невынашиваемости беременности, плацентарным, тератогенным и эмбриональным нарушениям [115].

Мутации PR или в структурах его сигнальных путей при воздействии ксенобиотиков, особенно пестицидов, приводят к развитию

злокачественных заболеваний в органах репродуктивной системы, особенно гормонзависимого рака молочной железы [115–118]. С полиморфизмом и мутацией PR связывают формирование фибромиомы, эндометриоза, рака матки, яичников и молочной железы [115, 117, 126–128].

Андрогенный (тестостероновый) ядерный рецептор (AR, NR3C4) регулирует гомеостаз и физиологические эффекты мужских половых гормонов – андрогенов. AR широко представлены в различных репродуктивных и нерепродуктивных тканях, включая простату, кожу, семенники, яичники, хрящи, сальные железы, волосяные фолликулы, мышцы. AR в различных тканях имеют тканеспецифические корегуляторы, поэтому сегодня поиск селективных агонистов и антагонистов AR происходит с их целевой тканеспецифичностью [120, 121]. Эндогенным лигандом AR является тестостерон, под влиянием тестостерона происходит дифференцировка половых признаков по мужскому типу. Тестостерон у мужчин секретируется клетками Лейдена в яичке, небольшое количество гормона секретируется корой надпочечников, а в женском организме – яичниками [120, 121]. В клетках-мишенях (урогенитальный синус и наружные гениталии) производное тестостерона – 5 α -дигидротестостерон опосредует дифференцировку уrogenитального синуса и наружных гениталий по мужскому типу. В цитоплазме клеток-мишеней содержится фермент 5 α -редуктаза, которая переводит тестостерон в дигидротестостерон. Тестостерон и дигидротестостерон ответственны за формирование вторичных мужских половых признаков, обеспечивают либидо и потенцию, обладают анаболической активностью, стимулируют рост скелета и всех тканей организма, что проявляется увеличением массы тела и объема мышц [139].

Наиболее мощным лигандом для AR является 5 α -дигидротестостерон, оказывающий неселективный анаболический и андрогенный эффект непосредственно через AR [120, 121]. Синтетическими агонистами AR являются метилтестостерон, даназол, этилэстерол, нандронал, тестостеронпропионат, миболерон, флуохуместерон, метилтриенолон и дромостандолон пропионат. Селективными антагонистами AR являются ципротерон ацетат, бикалутамид, энзалутамид, нилутамид, гидроксифлутамид, галетерон и др. [120, 121, 139]. Селективные андрогенные модуляторы AR (SARMS) – агонисты разработаны, преимущественно для наращивания мышц и коррекции фигуры, а также для лечения половых расстройств у мужчин [115]. В свою очередь, антагонисты AR в последние десятилетия широко

используются для лечения рака простаты, особенно ранних форм [121–126]. Антагонисты AR, используемые для лечения рака простаты, включают стероидные лиганды, такие как ацетат ципротеран, и нестероидные лиганды, такие как гидроксифлутамид, нилутамид и бикалутамид [121–126]. Лечение рака простаты часто начинается с применения сильного антагониста AR, такого как бикалутамид с суперагонистом глюкокортикоидного рецептора лепромидом, который блокирует гипоталамо-гопофизарно-гонадную ось, чтобы эффективно закрыть всю гонадную выработку андрогенов. [121–126].

Селективные агонисты AR используются в клинике и для других целей, которые связаны с их анаболическим потенциалом: возрастное снижение мышечной массы (саркопения), снижение мышечной массы при СПИДе, раке, заболеваниях почек, при остеопорозе [122, 123]. Снижение активности в AR или мутации в AR и его сигнальных путях при воздействии эндокринных дизрапторов сопровождаются развитием синдромов андрогенной недостаточности, мышечной атрофией, тестикулярной феминизацией. Активация AR и его сигнальных путей (коактиваторов, HPS и др.), а также определенные его мутации при воздействии эндокринных дизрапторов нередко являются причиной развития рака простаты [121–126].

Описано, что нейротоксичность манеба связана с экспрессией ферментов P450, повышением содержания в клетках ядерного фактора Nrf- α и эстрогенным и андрогенным эффектом [113]. Выявлено влияние воздействия фенвалерата в пубертатном периоде на снижение синтеза тестостерона, эстрадиола E2 и сверхэкспрессию рецепторов андрогенов и эстрогенов в развивающемся мозге у самцов-мышей (в коре больших полушарий) [115]. Снижение биосинтеза тестостерона при этом коррелировало с существенным снижением ключевого фермента биосинтеза данного гормона — 17 β -гидростероиддегидрогеназы. У самок, наоборот, отмечено умеренное повышение экспрессии этого фермента и содержание тестостерона и эстрадиола, что связывают с токсическим воздействием на стероидные рецепторы, а также на ЯР метаболизма ксенобиотиков. Дизрапторные эффекты на половые гормоны и изменения сексуального поведения у крыс через 70 дней после рождения отмечены после воздействия в/б 10мг/кг и 15мг/кг циперметрина с 5-го по 10-й день жизни [116].

Нарушение функции ЯР половых гормонов при воздействии ксенобиотиков, в том числе пестицидов и других эндокринных дизрапторов, сопровождается развитием разной эндо-

кринной патологии, нарушением функции репродуктивной системы и сексуального поведения, развитием гормоно-зависимых форм рака (молочной железы, простаты, яичников, яичек, матки, щитовидной железы и других органов) [88–90, 131, 134].

Глюкокортикоидный рецептор (GR, NR3C1) на протяжении нескольких десятилетий привлекает внимание исследователей в связи с его важной ролью в ряде физиологических процессов [88–90], регулируя прежде всего транскрипционный и негеномный ответ на кортизол в условиях стресса. GR присутствует почти в каждой клетке человека и животных. Эндогенными лигандами для GR являются глюкокортикоиды — в большей степени кортизол (у грызунов — кортикостерон), и в меньшей степени деоксикортизон, а также минералокортикоид альдостерон, синтезируемые преимущественно в коре надпочечников. Синтетические глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон, триамсинолон и др.) более активно связываются с GR (в 5–80 раз) [88–90].

Известно что, глюкокортикоиды (ГК) — необходимые для жизни гормоны, которые принимают участие в регуляции обмена веществ в организме. Прежде всего, ГК повышают концентрацию глюкозы в крови за счет резкого увеличения глюконеогенеза в печени и снижение утилизации глюкозы на периферии, преимущественно при стрессе и голодании. Являясь катаболическими гормонами, ГК увеличивают распад белков и тормозят их синтез, а образовавшиеся в результате катаболизма белка в мышцах и других органах аминокислоты служат основным субстратом для глюконеогенеза. Их влияние на жировой обмен проявляется в уменьшении образования жиров, перераспределении подкожной жировой клетчатки, увеличении липолиза в жировой ткани и повышении свободных жирных кислот и других липидов в крови (гиперлипидемия и гиперхолестеринемия).

Противовоспалительное влияние ГК проявляется в угнетении всех компонентов воспалительной реакции: в уменьшении проницаемости капилляров, торможении эксудации и миграции лейкоцитов, в стабилизации мембран лизосом, повышении синтеза липокортина-1, блокирующего ЦОГ-1, снижении синтеза провоспалительных цитокинов и повышении синтеза противовоспалительных белков, а также изменении клеточно-опосредованного иммунитета, снижении сенсibilизации организма к различным аллергенам, атрофии лимфатических узлов и вилочковой железы [80–90, 128, 132, 134].

Глюкокортикоиды (ГК) совместно с альдостероном, катехоламинами и другими вазоактивными пептидами участвуют в регуляции сосудистого тонуса, повышают диурез, стимулируя скорость клубочковой фильтрации и уменьшение реабсорбции воды. При этом усиление катаболизма белков и гипокалиемия сопровождаются мышечной слабостью. ГК, преимущественно кортизол, осуществляют контроль секреции кортиколиберина, АКТГ и антидиуретического гормона [80–90].

Вместе с минералокортикоидными рецепторами GR широко представлены в различных структурах мозга (как в цитоплазме, так и на мембранах клеток) и обеспечивают как геномные, так и негеномные адаптивные реакции организма на стресс. Кроме того, GR и ГК совместно с семейством рецепторов активации пролиферации пероксисом (PPAR) участвуют в антипролиферативных процессах [128, 130]. При этом антипролиферативные эффекты опосредованы белком кавеолином и рядом коактиваторов. GR совместно с ксенорецепторами (PXR, CAR, AhR) способствуют метаболизму пестицидов и других ксенобиотиков и обеспечивают негеномные процессы. Нарушение функции GR при воздействии пестицидов и других ксенобиотиков сопровождается развитием ряда патологических процессов: гипергликемии, гиперлипидемии [133, 134], остеоартрозом, угнетением клеточных факторов иммунитета и антителообразования, а также снижением выраженности адаптивных реакций на психоэмоциональный стресс и голод [80–90, 128, 132, 134].

Чрезмерные уровни ГК в результате применения с лечебной целью синтетических глюкокортикоидов или гипернадренкортицизма оказывают влияние на многие системы: подавляют абсорбцию кальция, ингибируют образование костной ткани, что способствует развитию остеопороза; подавляют иммунитет, замедляют заживление ран, повышают риск развития инфекционных и других патологических процессов.

ГК обеспечивают все перечисленные физиологические эффекты, связываясь с цитозольным GR, которые регулируют транскрипцию целевых и многих дополнительных генов, вызывающих экспрессию большого количества белков: противовоспалительных (липокортина-1, протеина-11-p11, секреторного лейкопротеазного ингибитора-1- СЛПИ1, митоген-активируемой протеинкиназы – MAPK и др.), а также ряда ферментов, активирующих глюконеогенез (глюкозо-6-фосфатазы, тирозинаминотрансферазы и др.) [88–90, 128]. Метаболизм ГК происходит преимущественно в гепатоцитах и регулируется ксенорецептора-

ми (PXR, CAR, RXR). В результате активации синтеза гидролитических ферментов CYP3A4 и CYP3A5 и других изоформ P450, а также ряда ферментов II фазы детоксикации и транспортных белков происходит детоксикация и элиминация из организма избыточных уровней ГК.

Минералкортикоидный рецептор (MR, NR3C2) относится как и GR к 3-кетостероидным ядерным рецепторам. Человеческий MR и GR около 56% идентичны в стероидсвязывающем домене. Есть мнение, что они эволюционировали от общего предшественника вследствие дупликации и дивергенции генов [135]. MR может связываться с дезоксикортикостероном (ДОК), кортикостероном, кортизолом, прогестероном, и альдостероном, но только ДОК и альдостерон – полные агонисты MR [135]. Кортикостерон и кортизол обладают более низкой активностью транскрипции MR, а прогестерон является также слабым агонистом MR [135, 136, 138, 146].

MR представлен во многих тканях, таких как почки, печень, толстый кишечник, сердце, сосуды, ЦНС (гипокамп и миндалевидное тело), бурой жировой ткани и потовых железах, в эпителиальных клетках, макрофагах и др. MR связывается с различными лигандами, причем «предпочтение» к тому или иному гормону отдает в зависимости от ткани: с альдостероном связывается в почках и эпителиальных клетках толстого кишечника, с кортизолом и кортикостероном (у грызунов) – в большей части головного мозга [146]. У млекопитающих концентрации кортизола и кортикостерона в 100–1000 раз выше плазменных уровней альдостерона. Большая часть глюкокортикоидов связывается с GR и лишь 1/10 – с MR. Модулируют концентрации стероидных гормонов в клетках стероидные дегидрогеназы: 11β -HSD1 – регулирует уровень кортизола или кортикостерона (у грызунов), а 11β -HSD2 – уровень альдостерона [128, 146]. Активация НАДФ-оксидазы, генерация активных форм кислорода и мобилизация внутриклеточного Ca^{++} являются важными составляющими механизма нормальной сигнализации MR в различных типах клеток, включая эпителий почечных канальцев, кардиомиоциты, нейроны паравентрикулярной зоны и гипоталамуса. Синергично с активацией рецепторов ангиотензина II действие альдостерона при физиологических концентрациях может происходить без MR-опосредованного механизма через GRP30 [146]. Сигнальные эффекты MR зависят от конкретных условий. В здоровых эндотелиальных клетках сосудов активация MR увеличивает уровень NO-синтазы и способствует вазодилатации, тогда как при эндо-

телиальной дисфункции возникает вазоконстрикция [146]. Активация MR при связывании его с альдостероном приводит к его транслокации из цитоплазмы в ядро, гомодимеризации и транскрипции мРНК, которые активируют синтез белков и ферментов, обеспечивающих осмотический и гемодинамический гомеостаз [135, 146]. MR, также как GR являются высокомолекулярными членами семейства стероидных ЯР, активируемых эндогенными и синтетическими гормонами. Эти ЯР являются активированными факторами транскрипции, которые иницируют или подавляют транскрипцию эффекторных белков, а также иницируют быстрые негеномные эффекты, опосредованные рядом сигнальных путей и мембранными MR [135, 146]. Недавно выяснилось, что альдостерон и кортизол (кортикостерон у грызунов) могут вызвать быстрый эффект независимо от MR, GR или других рецепторов стероидных гормонов, а опосредованный G-связанными белками, химазами и другими сигнальными путями [146].

Одна из основных функций MR и GR — обеспечение нормальной адаптации к постоянно меняющимся условиям окружающей среды. Функции MR включают модуляцию обмена ионов натрия и калия и реабсорбцию в почках жидкости, что имеет решающее значение для осмотического и гемодинамического гомеостаза. Наблюдается активация MR в области сердца, сосудов, почек и мозговых центрах управления гемодинамикой при развитии окислительного стресса, воспалении, сердечно-сосудистой и почечной недостаточности, при воздействии эндокринных дизрапторов, несмотря на нормальный или даже низкий уровень альдостерона в крови [128, 129, 146]. Применение антагонистов MR (спиронолактона, амилорида, и др.) значительно возросло в последнее десятилетие, так как клинические исследования продемонстрировали значительные преимущества при их включении в комплексную терапию при хронической сердечной недостаточности, гипертонической болезни [146]. Добавление антагонистов MR при лечении данной патологии снимает симпатическую активацию сосудистого тонуса, снижает резистентность к инсулину и тормозит развитие метаболического синдрома.

MR широко представлены в гиппокампе и миндалевидном теле, где их активация обеспечивает нормальную дифференцировку нейронов и нейротрофические процессы. Уменьшение их представительства в этих областях мозга или снижение их функции при воздействии экзогенных химических эндокринных разрушителей уменьшает способность к обучению в условиях стресса, нарушает

память, вызывает когнитивные расстройства и повышает риск развития депрессий [146]. MR и GR функционируют в тесной взаимосвязи, обеспечивая адаптивные реакции на стресс, нейротрофические процессы, а также регулируя уровни альдостерона и кортизола в организме по типу обратной связи [135–138].

Патофизиологические последствия неадекватной активации MR отражают многообразие его функций. Первичный альдостеронизм с гиперактивацией MR ассоциируется с артериальной гипертензией, гипокалиемией, ремоделированием сердечно-сосудистой системы и резистентностью к инсулину. Активация MR при воздействии эндокринных дизрапторов повышает реабсорбцию натрия в почках и эпителии ободочной кишки, увеличивает вазоконстрикцию, повышает артериальное давление. Неадекватную активацию MR вызывает ряд эндокринных разрушителей [146]. Лица со сверхэкспрессией MR и GR и высоким уровнем альдостерона или кортизола в крови имеют самый высокий риск развития гипертонии, повреждающего ремоделирования сердца, ожирения и резистентности к инсулину, в конечном счете — развитие сахарного диабета II типа. В свою очередь, уменьшение веса у лиц, страдающих ожирением, снижает уровень альдостерона и кардиометаболические факторы риска. Добавление антагонистов MR к схеме лечения больных с гипертензией и ожирением снижает тонус симпатической нервной системы, повышает чувствительность к инсулину и эффективность гипотензивных средств. Добавление антагонистов MR к стандартному лечению сердечной и почечной недостаточности [139, 140–146] также повышает эффективность лечения и снижает смертность. Антагонисты MR также повышают эффективность лечения депрессий и когнитивных нарушений. Включение антагонистов MR в схему лечения токсических и дисциркуляторных (ишемических) энцефалопатий также повышают эффективность лечения [146].

Таким образом, кортикостероиды и другие гормональные стероиды координируют активность клеток-мишеней с помощью родственных ядерных рецепторов стероидных гормонов. Дисфункция ЯР сопровождается развитием разнообразных патологических процессов (нарушение метаболизма, гомеостаза, ростом пролиферативных процессов и малигнизации).

Большую роль в дисфункции ЯР играют экзогенные эндокринные дизрапторы (пестициды и многие другие ксенобиотики). Эндокринные дизрапторы вызывают ряд конформационных изменений в ЯР, что приводит к снижению чувствительности к лигандам

(гормонам и другим соединениям) и развитию различной эндокринной патологии. Возникает вопрос о правомерности термина «эндокринные дизрапторы», так как логичнее говорить о дизрапторах ксено- и гормональных ЯР и их сигнальных путей. Это может быть обусловлено следующими механизмами: 1) уменьшением аффинности ЯР или их инактивацией вследствие влияния других гормонов, гормонорецепторных комплексов или гормоноподобных соединений — эндокринных разрушителей; 2) снижением количества функционирующих ЯР; 3) преждевременным «старением» или разрушением ЯР путем повышения активности протеаз или деградацией гормонорецепторного комплекса под влиянием активированных ферментов лизосом; 4) угнетением синтеза новых ЯР, а также развитием точечных мутаций в генах, кодирующих конкретный ЯР или отдельные структуры сигнальных путей (коактиваторы или корепрессоры) [131–134, 144–146].

Исследование функций и особенностей экспрессии и активности ЯР, а также их сигнальных путей представляет одну из самых

активных междисциплинарных проблем молекулярной биологии, токсикологии и фармакологии. Уже сегодня большинство доклинических и клинических исследований новых лекарственных средств, моделирующих процессы детоксикации и метаболизма, лечение заболеваний репродуктивной системы, рака, генетической патологии, воспалительных и аутоиммунных процессов в качестве терапевтических мишеней используют коррекцию функций ЯР и отдельных структур их сигнальных путей (коактиваторов и корепрессоров). Фармакологическое моделирование функций ЯР позволит отойти от протокольной терапии к персонифицированной. Новые знания о лигандах ЯР точнее определяют роль этих регуляторных молекул в физиологии и патологии и оптимизируют прогнозирование риска развития многих заболеваний, в том числе интоксикаций и рака, а также профотбор. Большой интерес токсикологов представляет идентификация и определение активности ЯР при оценке токсического действия ксенобиотиков (в том числе пестицидов) и их регламентирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Germain P. Overview of Nomenclature of Nuclear receptors / P.Germain, B.Staels, C.Dacquet // *Farmacol. Rev.* — 2006. — Vol.58. — P.685–704.
2. Huang P. Structural overview of the Nuclear Receptor Superfamily : Insights into Physiology and Therapeutics / P.Huang, V.Chandra [et al.] // *Ann. Rev. Physiol.* — 2010. — Vol.72. — P.247–272.
3. McEwan I.J. Nuclear receptors : one big family / I.J.McEwan // *Methods Mol. Biol.* — 2009. — Vol.505. — P.3–18.
4. Nagy L. Mechanism of the nuclear receptor molecular switch / L.Nagy, J.W.Schwabe // *Trends Biochem. Sci.* — 2004. — Vol.29. — P.317–324.
5. O'Malley B.W. Cracking the coregulator codes / B.W.O'Malley, J.Qin, R.B.Lanz // *Curr Opin Cell Biol.* — 2008. — Vol.20. — P.310–315.
6. Wolf I.M. Coactivators and nuclear receptor transactivation / I.M.Wolf, M.D.Heitzer [et al.] // *J Cell Biochem.* — 2008. — Vol.104. — P.1580–1586.
7. Kininis M. A global view of transcriptional regulation by nuclear receptors: gene expression, factor localization, and DNA sequence analysis / M.A.Kininis, W.L.Kraus // *Nucl. Recept. Signal.* — 2008. — Vol.6. — P.e005.
8. Sonoda J. Nuclear receptors: decoding metabolic disease / J.Sonoda, L.Pei [et al.] // *FEBS Lett.* — 2008. — Vol.582. — P.2–9.
9. Chawla A. Nuclear receptors and lipid physiology : opening the X-files / A.Chawla, J.J.Repa [et al.] // *Science.* — 2001. — Vol.294. — P.1866–1870.
10. Ingraham H.A. Orphan nuclear receptors adopted by crystallography / H.A.Ingraham, M.R.Redinbo // *Curr Opin Struct Biol.* — 2005. — Vol.15(6). — P.708–715.
11. Itoh T. Structural basis for the activation of PPAR γ by oxidized fatty acids / T. Itoh, L.Fairall [et al.] // *Nature Structural & Molecular Biology.* — 2008. — Vol.15(9). — P.924–931.
12. Raghuram G. Identification of heme as the ligand for the orphan nuclear receptor REV-ERB α and REV-ERB β / G. Raghuram, Stayrook KR [et al.] // *Nat. Struct. Mol. Biol.* — 2007. — Vol.14. — P.924–931.
13. Yin L. Rev-erb α , a heme sensor that coordinates metabolic and circadian pathways / L.Yin, N.Wu [et al.] // *Science.* — 2007. — Vol.318. — P.1786–1789.
14. Reinking J. The Drosophila nuclear receptor e75 contains heme and is gas responsive / J.Reinking, M.M.Lam [et al.] // *Cell.* — 2005. — Vol.22. — P.195–207.
15. Lonard D.M. Nuclear receptor coregulators: jurdjes, juries and executioners of cellular regulation / D.M.Lonard, B.W.O'Malley // *Mol. Cell.* — 2007. — Vol.27. — P.691–700.
16. Lonard D.M. Nuclear receptor coregulators and human disease / D.M.Lonard, R.B.Lanz [et al.] // *Endocr.Rev.* — 2007. — Vol.28. — P.575–587.
17. Kaminuma T. Pathway and network of nuclear receptors and modeling of syndrome X / T.Kaminuma // *J.CBI.* — 2003. — Vol.3. — P.130–156.
18. Chawla A. Nuclear receptor and lipid physiology opening the X-files / A.Chawla, J.Repa [et al.] // *Science.* — 2001. — Vol.294. — P.1866–1870.
19. Klierer S.A. The nuclear pregnane X receptor: A key regulator of xenobiotic metabolism / S.A.Klierer, B.Goodwin [et al.] // *Endocrine Reviews.* — 2001. — Vol.5(23). — P.687–702.
20. Pascucci J.M. Cross-talk between xenobiotic detoxication and other signaling pathways: clinical and toxicological consequences / J.M.Pascucci, L.Assenat [et al.] // *Xenobiotica.* — 2004. — Vol.34. — P.633–664.
21. Nakata K. Nuclear receptor-mediated transcriptional regulation in Phase I, II, and III xenobiotic metabolizing systems / K.Nakata, Y.Tanaka [et al.] // *Drug Metab Pharmacokinet.* — 2006. — Vol.21(6). — P.437–457.
22. Penner N. Correction to Radiolabeled Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion Studies in Drug Development: Why, When, and How? / N.Penner, L.Xu [et al.] // *Chemical research in toxicology.* — 2013. — Vol. 26. — №. 6. — P. 1023–1023.
23. Tsujin N. The activation mechanism of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) by molecular chaperone HSP90 / N.Tsujin, K.Fukuda [et al.] // *FEBS Open Bio.* — 2014. — Vol.16(4). — P.796–803.

24. *Drożdżik A.* Expression of nuclear receptors (AhR, PXR, CAR) and transcription factor (Nrf2) in human parotid gland / A.Drożdżik, R.Kowalczyk [et al.] // *Acta Pol Pharm.* – 2013. – Vol.70(2). – P.215–219.
25. *Mimura J.* Functional role of AhR in the expression of toxic effects by TCDD / J. Mimura, Y. Fujii-Kuriyama // *Biochim. ec Biophys. Acta.* – 2003. – Vol.1619. – P.263–268.
26. *Beischlag T.V.* The aryl hydrocarbon receptor complex and the control of gene expression / T.V. Beischlag, J.I. Luis Morales [et al.] // *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* – 2008. – Vol.18. – P. 207–250.
27. *Knutson J.C.* Response of murine epidermis to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: interaction of the ah and hr loci / J.C.Knutson, A. Poland // *Cell.* – 1982. – Vol.30. – P.225–234.
28. *Wiseman S.B.* Aryl hydrocarbon receptor signaling in rainbow trout hepatocytes: role of hsp90 and the proteasome / S.B.Wiseman, M.M.Vijayan // *Comp. Biochem. Physiol. C: Toxicol. Pharmacol.* – 2007. – Vol.146 – P.484–491.
29. *Chen P.H.* Aryl hydrocarbon receptor is a target of 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin and enhances its anticancer activity in lung adenocarcinoma cells / P.H.Chen, J.T.Chang [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 2013. – Vol.83. – P.605–612.
30. *Wilson S.R.* The tumor suppressor Kruppel-like factor 6 is a novel aryl hydrocarbon receptor DNA binding partner / S.R.Wilson, A.D.Joshi [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2013. – Vol.345 – P.419–429.
31. *Zhou C.* The dietary isothiocyanate sulforaphane is an antagonist of the human steroid and xenobiotic nuclear receptor / C.Zhou, E.J.Poulton [et al.] // *Mol Pharmacol.* – 2007. – Vol.71. – P.220–229.
32. *Bianco A.C.* Minireview: cracking the metabolic code for thyroid hormone signaling / A.C. Bianco // *Endocrinology.* – 2011. – Vol.152. – P.3306–33011.
33. *Brent G.A.* Mechanisms of thyroid hormone action / G.A.Brent // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol.122. – P.3035–3043.
34. *Flamant F.* International Union of Pharmacology. LIX. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: thyroid hormone receptors / F.Flamant // *Pharmacol. Rev.* – 2006. – Vol.58. – P.705–711.
35. *Pramfalk C.* Role of thyroid receptor p in lipid metabolism / C.Pramfalk // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2011. – Vol.1812. – P.929–937.
36. *Sirakov M.* The thyroid hormones and their nuclear receptors in the gut: from developmental biology to cancer / M.Sirakov // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2011. – Vol.1812. – P.938–946.
37. *Tancevski I.* Thyromimetics: a journey from bench to bed-side / I.Tancevski // *Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol.131. – P.33–49.
38. *Bour G.* Protein kinases and the proteasome join in the combinatorial control of transcription by nuclear retinoic acid receptors / G.Bour // *Trends Cell Biol.* – 2007. – Vol.17. – P.302–309.
39. *Germain P.* International Union of Pharmacology. LX. Retinoic acid receptors / P.Germain, P.Chambon [et al.] // *Pharmacol Rev.* – 2006. – Vol.58. – P.712–725.
40. *Maden M.* Retinoic acid in the development, regeneration and maintenance of the nervous system / M.Maden // *Nat Rev Neurosci.* – 2007. – Vol.8(10). – P.755–765.
41. *Mark M.* Function of retinoid nuclear receptors: lessons from genetic and pharmacological dissections of the retinoic acid signaling pathway during mouse embryogenesis / M.Mark, P.Chambon // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2006. – Vol. 46. – P. 451–480.
42. *Duong V.* The molecular physiology of nuclear retinoic acid receptors. From health to disease / V.Duong, C. Rochette-Egly // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease.* – 2011. – Vol.1812(8). – P. 1023–1031.
43. *Gordy C.* Regulation of CD8(+) T cell functions by RARgamma / C.Gordy, Y.W.Dzhagalov // *Semin.Immunol.* – 2009. – Vol.21. – P.2–7.
44. *Chapellier B.* Physiological and retinoid-induced proliferations of epidermis basal keratinocytes are differently controlled / B.Chapellier [et al.] // *The EMBO journal.* – 2002. – Vol. 21. – №. 13. – P. 3402–3413.
45. *Dzhagalov I.* Regulation of CD8+ T lymphocyte effector function and macrophage inflammatory cytokine production by retinoic acid receptor gamma / I.Dzhagalov, P.Chambon [et al.] // *The Journal of Immunology.* – 2007. – Vol. 178. – №. 4. – P. 2113–2121.
46. *Maghsoodi B.* Retinoic acid regulates RARalpha-mediated control of translation in dendritic RNA granules during homeostatic synaptic plasticity / B.Maghsoodi, M.Poon [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 2008. – Vol. 105. – P. 16015–16020.
47. *Houle B.* Tumor-suppressive effect of the retinoic acid receptor beta in human epidermoid lung cancer cells / B.Houle, C.Rochette-Egly [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 1993. – T. 90. – C. 985–989.
48. *Ross-Innes C.S.* Cooperative interaction between retinoic acid receptor-alpha and estrogen receptor in breast cancer / C.S.Ross-Innes, R.Stark [et al.] // *Genes & development.* – 2010. – Vol. 24. – P. 171–182.
49. *Yan T.D.* Oncogenic potential of retinoic acid receptor-gamma in hepatocellular carcinoma / T.D.Yan, H.Wu [et al.] // *Cancer research.* – 2010. – Vol. 70. – №. 6. – P. 2285–2295.
50. *Saumet A.* Transcriptional repression of microRNA genes by PML-RARA increases expression of key cancer proteins in acute promyelocytic leukemia / A.Saumet, G.Vetter [et al.] // *Blood.* – 2009. – Vol. 113. – №. 2. – P. 412–421.
51. *Liu X.* Inactivation of RARbeta inhibits Wnt1-induced mammary tumorigenesis by suppressing epithelial-mesenchymal transition / X.Liu, V.Giguere // *Nucl Recept Signal.* – 2014. – Vol. 12. – P. e002.
52. *Huang J. V.* PPAR-gamma as a therapeutic target in cardiovascular disease: evidence and uncertainty Thematic Review Series: New Lipid and Lipoprotein Targets for the Treatment of Cardiometabolic Diseases / J.V.Huang, C.R.Greyson [et al.] // *Journal of lipid research.* – 2012. – Vol. 53. – №. 9. – P. 1738–1754.
53. *Michalik L.* International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors / L.Michalik // *Pharmacological reviews.* – 2006. – Vol. 58. – №. 4. – P. 726–741.
54. *Michalik L.* PPARs mediate lipid signaling in inflammation and cancer / L.Michalik, W.Wahli // *PPAR research.* – 2008. – Vol. 2008.
55. *Peters J. M.* The role of peroxisome proliferator-activated receptors in carcinogenesis and chemoprevention / J.M.Peters, Y.M.Shah [et al.] // *Nature Reviews Cancer.* – 2012. – Vol. 12. – №. 3. – P. 181–195.
56. *Pirat C.* Targeting peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): development of modulators / C.Pirat // *Journal of medicinal chemistry.* – 2012. – Vol. 55. – №. 9. – P. 4027–4061.
57. *Varga T.* PPARs are a unique set of fatty acid regulated transcription factors controlling both lipid metabolism and inflammation / T.Varga, Z.Czimmerer [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease.* – 2011. – Vol. 1812. – №. 8. – P. 1007–1022.
58. *Michalik L.* Peroxisome-proliferator-activated receptors and cancers: complex stories / L.Michalik, B.Desvergne [et al.] // *Nature Reviews Cancer.* – 2004. – Vol. 4. – №. 1. – P. 61–70.
59. *Wagner K. D.* Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta (PPARbeta/delta) acts as regulator of metabolism linked to multiple cellular functions / K. D.Wagner, N.Wagner // *Pharmacology & therapeutics.* – 2010. – Vol. 125. – №. 3. – P. 423–435.
60. *Yessoufou A.* Multifaceted roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) at the cellular and whole organism levels / A.Yessoufou, W.Wahli // *Swiss Med Wkly.* – 2010. – Vol. 140. – P. w13071.
61. *Maciejewska-Karłowska A.* Polymorphic variants of the PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) genes: relevance

- for athletic performance / A.Maciejewska-Karłowska // Trends in Sport Sciences. – 2013. – Vol. 1. – №. 20. – P. 5–15.
62. *Azhar S.* Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease / S.Azhar // Future cardiology. – 2010. – Vol. 6. – №. 5. – P. 657–691.
 63. *Azhar S.* PPARalpha: its role in the human metabolic syndrome / S.Azhar, G.Kelley // Future lipidology. – 2007. – Vol. 1. – P. 31–53.
 64. *He W.* PPARγ2Pro12Ala Polymorphism and Human Health / W.He // PPAR research. – 2009. – Vol. 2009.
 65. *Hebbachi A. M.* Peroxisome Proliferator-activated Receptor alpha Deficiency Abolishes the Response of Lipogenic Gene Expression to Re-feeding restoration of the normal response by activation of liver X receptor alpha / A.M.Hebbachi, B.L.Knight [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2008. – Vol. 283. – №. 8. – P. 4866–4876.
 66. *Reddy J.K.* Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation / J.K.Reddy, M.S.Rao // American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. – 2006. – Vol. 290. – №. 5. – P. G852–G858.
 67. *Ferdinandusse S.* Bile acids: the role of peroxisomes / S.Ferdinandusse, S.Denis [et al.] // Journal of lipid research. – 2009. – Vol. 50. – №. 11. – P. 2139–2147.
 68. *Pyper S.R.* PPARalpha: energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer / S.R.Pyper, N.Viswakarma [et al.] // Nucl Recept Signal. – 2010. – Vol. 8. – №. 8. – P. e002.
 69. *Gilde A.J.* Peroxisome proliferator-activated receptors at the crossroads of obesity, diabetes, and cardiovascular disease / A.J.Gilde, J.C.Fruchart [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – Vol. 48. – №. 91. – P. A24–A32.
 70. *Fruchart J.C.* Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARalpha): at the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease / J.C.Fruchart // Atherosclerosis. – 2009. – Vol. 205. – №. 1. – P. 1–8.
 71. *Lefebvre P.* Sorting out the roles of PPARalpha in energy metabolism and vascular homeostasis / P.Lefebvre, G.Chinetti [et al.] // The Journal of clinical investigation. – 2006. – Vol. 116. – №. 3. – P. 571–580.
 72. *Reinhard W.* Association between PPARalpha gene polymorphisms and myocardial infarction / W.Reinhard, K.Stark [et al.] // Clinical Science. – 2008. – Vol. 115. – №. 10. – P. 301–308.
 73. *Ahmetov I.I.* PPARalpha gene variation and physical performance in Russian athletes / I.I.Ahmetov, I.Mozhayskaya [et al.] // European journal of applied physiology. – 2006. – Vol. 97. – №. 1. – P. 103–108.
 74. *Ahmetov I.I.* Sports genomics: Current state of knowledge and future directions / I.I.Ahmetov, O.N.Fedotovskaya // Cellular and molecular exercise physiology. – 2012. – Vol. 1. – №. 1. – P. 24.
 75. *Staels B.* Fibrates and future PPARalpha agonists in the treatment of cardiovascular disease / B.Staels, M.Maes [et al.] // Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine. – 2008. – Vol. 5. – №. 9. – P. 542–553.
 76. *Andrulionytė L.* Single Nucleotide Polymorphisms of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha Gene (PPARA) Influence the Conversion From Impaired Glucose Tolerance to Type 2 Diabetes The STOP-NIDDM Trial / L.Andrulionytė, T.Kulasmaa [et al.] // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – №. 4. – P. 1181–1186.
 77. *Cresci S.* Interaction between PPARA genotype and beta-blocker treatment influences clinical outcomes following acute coronary syndromes / S.Cresci, P.Jones [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 2008. – Vol. 116. – P. 571–580.
 78. *Amin R. H.* Selective activation of PPARγ in skeletal muscle induces endogenous production of adiponectin and protects mice from diet-induced insulin resistance / R.H.Amin // American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. – 2010. – Vol. 298. – №. 1. – P. E28–E37.
 79. *Alexander S.P.* The Concise Guide to pharmacology 2015/16: Nuclear hormone receptors / S.P.Alexander, J.A.Cidlowski [et al.] // British journal of pharmacology. – 2015. – Vol. 172. – №. 24. – P. 5956–5978.
 80. *Nettles K.W.* Structural plasticity in the oestrogen receptor ligand-binding domain / K.W.Nettles, J.B.Brunning [et al.] // EMBO reports. – 2007. – Vol. 8. – №. 6. – P. 563–568.
 81. *Shiau A. K.* Structural characterization of a subtype-selective ligand reveals a novel mode of estrogen receptor antagonism / A.K. Shiau, D.Bastard [et al.] // Nature Structural & Molecular Biology. – 2002. – Vol. 9. – №. 5. – P. 359–364.
 82. *Filgueira C.S.* A screening cascade to identify ERbeta ligands / S.C.Filgueira [et al.] // Nucl Recept Signal. – 2014. – Vol. 12. – P. e002.
 83. *Gong P.* Transcriptomic analysis identifies gene networks regulated by estrogen receptor alpha (ERalpha) and ERbeta that control distinct effects of different botanical estrogens / P.Gong [et al.] // Nucl Recept Signal. – 2014. – Vol. 12. – P. e001.
 84. *Greschik H.* Structural and functional evidence for ligand-independent transcriptional activation by the estrogen-related receptor 3 / H.Greschik, J.Wurtz [et al.] // Molecular cell. – 2002. – Vol. 9. – №. 2. – P. 303–313.
 85. *Muramatsu M.* Estrogen receptors: how do they control reproductive and nonreproductive functions? / M.Muramatsu, S.Inoue // Biochemical and biophysical research communications. – 2000. – Vol. 270. – №. 1. – P. 1–10.
 86. *Ascenzi P.* Structure–function relationship of estrogen receptor alpha and beta: impact on human health / P.Ascenzi, A.Bocedi [et al.] // Molecular aspects of medicine. – 2006. – Vol. 27. – №. 4. – P. 299–402.
 87. *Turner J.V.* Molecular aspects of phytoestrogen selective binding at estrogen receptors / J.V.Turner, S.Agonovic-Kustrin [et al.] // Journal of pharmaceutical sciences. – 2007. – Vol. 96. – №. 8. – P. 1879–1885.
 88. *Pedram A.* Nature of functional estrogen receptors at the plasma membrane / A.Pedram, M.Razandi [et al.] // Molecular endocrinology. – 2006. – Vol. 20. – №. 9. – P. 1996–2009.
 89. *Zhou J.* The human glucocorticoid receptor: one gene, multiple proteins and diverse responses / J.Zhou, J.A.Cidlowski // Steroids. – 2005. – Vol. 70. – №. 5. – P. 407–417.
 90. *Kumar R.* Gene regulation by the glucocorticoid receptor: structure: function relationship / R.Kumar, E.B.Thompson // The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. – 2005. – Vol. 94. – №. 5. – P. 383–394.
 91. *Bledsoe R.K.* Structure and function of the glucocorticoid receptor ligand binding domain / R.K.Bledsoe, E.L.Stewart [et al.] // Vitamins & Hormones. – 2004. – Vol. 68. – P. 49–91.
 92. *Judson R. S.* In vitro screening of environmental chemicals for targeted testing prioritization: the ToxCast project / R.S.Judson, K.A.Houck [et al.] // Environmental health perspectives. – 2010. – Vol. 118. – №. 4. – P. 485.
 93. *Klotz D. M.* Identification of environmental chemicals with estrogenic activity using a combination of in vitro assays / D.M.Klotz, B.S.Beckman [et al.] // Environmental health perspectives. – 1996. – Vol. 104. – №. 10. – P. 1084.
 94. *Katsu Y.* Functional associations between two estrogen receptors, environmental estrogens, and sexual disruption in the roach (*Rutilus rutilus*) / Y.Katsu, A.Large [et al.] // Environmental science & technology. – 2007. – Vol. 41. – №. 9. – P. 3368–3374.
 95. *Chu W.L.* Validation of a new yeast-based reporter assay consisting of human estrogen receptors alpha/beta and coactivator SRC-1: Application for detection of estrogenic activity in environmental samples / W.L.Chu, K.Shiizaki [et al.] // Environmental toxicology. – 2009. – Vol. 24. – №. 5. – P. 513–521.
 96. *Cosnefroy A.* A stable fish reporter cell line to study estrogen receptor transactivation by environmental (xeno) estrogens / A.Cosnefroy, F.Brion [et al.] // Toxicology in vitro. – 2009. – Vol. 23. – №. 8. – P. 1450–1454.
 97. *Naidoo V.* The influence of non-toxic concentrations of DDT and DDE on the old world vulture estrogen receptor alpha /

- V.Naidoo, Y.Katsu [et al.] // General and comparative endocrinology. — 2008. — Vol. 159. — №. 2. — P. 188–195.
98. Hass U. OECD conceptual framework for testing and assessment of endocrine disrupters as a basis for regulation of substances with endocrine disrupting properties / U.Hass, N.Ministerrad [et al.] // — Nordic Council of Ministers, 2005.
99. Lemaire G. Activation of alpha-and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines / G.Lemaire, W.Mnif [et al.] // Life sciences. — 2006. — Vol. 79. — №. 12. — P. 1160–1169.
100. Hodges L.C. Estrogenic effects of organochlorine pesticides on uterine leiomyoma cells in vitro / L.C.Hodges, J.S.Bergerson [et al.] // Toxicological Sciences. — 2000. — Vol. 54. — №. 2. — P. 355–364.
101. Oien C.W. Transcriptional activation of the human estrogen receptor by DDT isomers and metabolites in yeast and MCF-7 cells / W.C. Oien, C.Hurd [et al.] // Biochemical pharmacology. — 1997. — Vol. 53. — №. 8. — P. 1161–1172.
102. Gaido K.W. Interaction of methoxychlor and related compounds with estrogen receptor alpha and beta, and androgen receptor: structure-activity studies / K.W. Gaido, S.C.Maness [et al.] // Molecular Pharmacology. — 2000. — Vol. 58. — №. 4. — P. 852–858.
103. Blum J.L. Stimulation of transactivation of the largemouth bass estrogen receptors alpha, beta-a, and beta-b by methoxychlor and its mono- and bis-demethylated metabolites in HepG2 cells / J.L.Blum, M.O. James [et al.] // The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. — 2008. — Vol. 108. — №. 1. — P. 55–63.
104. Kojima H. Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells / H.Kojima, E.Katsura [et al.] // Environmental Health Perspectives. — 2004. — Vol. 112. — №. 5. — P. 524.
105. Яглова Н.В. Изменение продукции тиреоидных гормонов при длительном воздействии низких доз эндокринного дизраптора дихлорфенилтрихлорэтана / Н.В.Яглова, В.В. Яглов // Биомед.Химия. — 2014. — Т.60(6). — С.655–660.
106. Roy J.R. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans—a review / J.R.Roy, S.Chakraborty [et al.] // Medical science monitor. — 2009. — Vol. 15. — №. 6. — P. RA137–RA145.
107. Jordan V. C. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators as multifunctional medicines. 2. Clinical considerations and new agents / V.C.Jordan // Journal of medicinal chemistry. — 2003. — Vol. 46. — №. 7. — P. 1081–1111.
108. Nilsson S. Oestrogen receptors and selective oestrogen receptor modulators: molecular and cellular pharmacology / S.Nilsson, K.F.Koehler // Basic & clinical pharmacology & toxicology. — 2005. — Vol. 96. — №. 1. — P. 15–25.
109. Baxter J.D. Thyroid hormone mimetics: potential applications in atherosclerosis, obesity and type 2 diabetes / J.D.Baxter, P.Webb // Nature reviews Drug discovery. — 2009. — Vol. 8. — №. 4. — P. 308–320.
110. Guillette L.J. Endocrine disrupting contaminants-beyond the dogma / L.J.Guillette // Environmental health perspectives. — 2006. — Vol. 114. — P. 9.
111. Murphy L.J. Differential Effects of Estrogen and Growth Hormone on Uterine and Hepatic Insulin-Like Growth Factor I Gene Expression in the Ovariectomized Hypophysectomized Rat* / L.J.Murphy, H.G.Friesen // Endocrinology. — 1988. — Vol. 122. — №. 1. — P. 325–332.
112. Ihunnah C.A. Nuclear receptor PXR, transcriptional circuits and metabolic relevance / C.A.Ihunnah, M.Jiang [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. — 2011. — Vol. 1812. — №. 8. — P. 956–963.
113. Contreras A.V. PPAR-alpha as a key nutritional and environmental sensor for metabolic adaptation / A.V.Contreras, N.Torres, A.R. Tovar // Advances in Nutrition: An International Review Journal. — 2013. — Vol. 4. — №. 4. — P. 439–452.
114. Thomas M. Direct Transcriptional Regulation of Human Hepatic Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha (PPARalpha) / M.Thomas, O.Burk [et al.] // Molecular pharmacology. — 2013. — Vol. 83. — №. 3. — P. 709–718.
115. Williams S.P. Atomic structure of progesterone complexed with its receptor / S.P.Williams, P.B.Sigler // Nature. — 1998. — Vol. 393. — P. 392–396.
116. Fuqua S.A. Insights into the role of progesterone receptors in breast cancer / S.A.Fuqua [et al.] // Journal of clinical oncology. — 2005. — Vol. 23. — №. 4. — P. 931–932.
117. Kim J.J. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer / J.J.Kim, T.Kurita [et al.] // Endocrine reviews. — 2013. — Vol. 34. — №. 1. — P. 130–162.
118. Gao X. Progesterone receptors-animal models and cell signaling in breast cancer: Role of steroid receptor coactivators and corepressors of progesterone receptors in breast cancer / X.Gao, Z.Nawaz // Breast Cancer Res. — 2002. — Vol. 4. — №. 5. — P. 1–5.
119. Sighoko D. Discordance in hormone receptor status among primary, metastatic, and second primary breast cancers: biological difference or misclassification? / D.Sighoko, J.Liu [et al.] // The oncologist. — 2014. — Vol. 19. — №. 6. — P. 592–601.
120. Sack J.S. Crystallographic structures of the ligand-binding domains of the androgen receptor and its T877A mutant complexed with the natural agonist dihydrotestosterone / J.S.Sack, K.F.Kish [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2001. — Vol. 98. — №. 9. — P. 4904–4909.
121. Matias P.M. Structural evidence for ligand specificity in the binding domain of the human androgen receptor Implications for pathogenic gene mutations / P.M.Matias, P.Dunner [et al.] // Journal of Biological Chemistry. — 2000. — Vol. 275. — №. 34. — P. 26164–26171.
122. Matsumoto T. The androgen receptor in health and disease / T.Matsumoto, M.Sahari [et al.] // Annual review of physiology. — 2013. — Vol. 75. — P. 201–224.
123. Manolagas S.C. The role of estrogen and androgen receptors in bone health and disease / S.C.Manolagas, C.A.O'Brien [et al.] // Nature Reviews Endocrinology. — 2013. — Vol. 9. — №. 12. — P. 699–712.
124. Mukherjee S. The in vivo role of androgen receptor SUMOylation as revealed by androgen insensitivity syndrome and prostate cancer mutations targeting the proline/glycine residues of synergy control motifs / S.Mukherjee, O.Cruz-Rodriges [et al.] // Journal of Biological Chemistry. — 2012. — Vol. 287. — №. 37. — P. 31195–31206.
125. Lim J.T.E. Cyclin-dependent kinase 6 associates with the androgen receptor and enhances its transcriptional activity in prostate cancer cells / J.T.E.Lim, M.Mansukhani [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2005. — Vol. 102. — №. 14. — P. 5156–5161.
126. Singh R.R. Steroid hormone receptor signaling in tumorigenesis / R.R.Singh, R.Kumar // Journal of cellular biochemistry. — 2005. — Vol. 96. — №. 3. — P. 490–505.
127. Dunnwald L.K. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients / L.K.Dunnwald, M.A.Rossing, C.I.L [et al.] // Breast Cancer Res. — 2007. — Vol. 9. — №. 1. — P. R6.
128. Baker M.E. Structural analysis of the evolution of steroid specificity in the mineralocorticoid and glucocorticoid receptors / M.E.Baker, C.Chandsawangbhuwana [et al.] // BMC evolutionary biology. — 2007. — Vol. 7. — №. 1. — P. 24.
129. Wu D.Y. Distinct, genome-wide, gene-specific selectivity patterns of four glucocorticoid receptor coregulators / D.Y.Wu, C.Y.Ou [et al.] // Nucl Recept Signal. — 2014. — Vol. 12. — P. e002.
130. Matthews L. Caveolin mediates rapid glucocorticoid effects and couples glucocorticoid action to the antiproliferative program / L.Matthews, A.Berry, V.Ohanian [et al.] // Molecular Endocrinology. — 2008. — Vol. 22. — №. 6. — P. 1320–1330.

131. *Matthews L.C.* Glucocorticoid receptor regulates accurate chromosome segregation and is associated with malignancy / L.C. Matthews, A. Berry [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2015. – Vol. 112. – №. 17. – P. 5479–5484.
132. *Quax R.A.* Glucocorticoid sensitivity in health and disease / R.A. Quax, L. Manenschijn [et al.] // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2013. – Vol. 9. – №. 11. – P. 670–686.
133. *Acker C.I.* Chlorpyrifos acute exposure induces hyperglycemia and hyperlipidemia in rats / C.I. Acker, C.W. Nogueira // *Chemosphere*. – 2012. – Vol. 89. – №. 5. – P. 602–608.
134. *DeRosa C.* Environmental exposures that affect the endocrine system: public health implications / C. DeRosa, P. Richteil // *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B Critical Reviews*. – 1998. – Vol. 1. – №. 1. – P. 3–26.
135. *Fuller P.J.* Mechanisms of mineralocorticoid action / P.J. Fuller, M.J. Young // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 46. – №. 6. – P. 1227–1235.
136. *Bledsoe R.K.* A ligand-mediated hydrogen bond network required for the activation of the mineralocorticoid receptor / R.K. Bledsoe, K.P. Madauss [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2005. – Vol. 280. – №. 35. – P. 31283–31293.
137. *Fagart J.* Crystal structure of a mutant mineralocorticoid receptor responsible for hypertension / J. Fagart, J. Huyet [et al.] // *Nature structural & molecular biology*. – 2005. – Vol. 12. – №. 6. – P. 554–555.
138. *Li Y.* Structural and biochemical mechanisms for the specificity of hormone binding and coactivator assembly by mineralocorticoid receptor / Y. Li, K. Suino [et al.] // *Molecular cell*. – 2005. – Vol. 19. – №. 3. – P. 367–380.
139. *Pitt B.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / B. Pitt, W. Remme [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2003. – Vol. 348. – №. 14. – P. 1309–1321.
140. *Huyet J.* Structural basis of spiro lactone recognition by the mineralocorticoid receptor / J. Huyet, G.M. Pinon [et al.] // *Molecular pharmacology*. – 2007. – Vol. 72. – №. 3. – P. 563–571.
141. *Volk M.J.* Mineralocorticoid receptor blockade in chronic kidney disease / M.J. Volk, A.S. Bombardier [et al.] // *Current hypertension reports*. – 2011. – Vol. 13. – №. 4. – P. 282–288.
142. *Young M.J.* Targeting the mineralocorticoid receptor in cardiovascular disease / M.J. Young // *Expert opinion on therapeutic targets*. – 2013. – Vol. 17. – №. 3. – P. 321–331.
143. *Bertocchio J.P.* Mineralocorticoid receptor activation and blockade: an emerging paradigm in chronic kidney disease / J.P. Bertocchio, D.G. Warnock [et al.] // *Kidney international*. – 2011. – Vol. 79. – №. 10. – P. 1051–1060.
144. *McGraw A.P.* Mineralocorticoid receptors in vascular disease: connecting molecular pathways to clinical implications / A.P. McGraw, A. McCerley [et al.] // *Current atherosclerosis reports*. – 2013. – Vol. 15. – №. 7. – P. 1–10.
145. *Gao W.* Chemistry and structural biology of androgen receptor / W. Gao, C.E. Bohl [et al.] // *Chemical reviews*. – 2005. – Vol. 105. – №. 9. – P. 3352–3370.
146. *Gomez-Sanchez E.* The multifaceted mineralocorticoid receptor / E. Gomez-Sanchez, C.E. Gomez-Sanchez // *Comprehensive Physiology*. – 2014. – Vol. 4(3). – P. 965–994.

ЯДЕРНІ РЕЦЕПТОРИ — КЛЮЧОВІ РЕГУЛЯТОРИ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ

ЧАСТИНА 2. ЯДЕРНІ КСЕНО- І ГОРМОНАЛЬНІ РЕЦЕПТОРИ: СТРУКТУРА, НОМЕНКЛАТУРА І РОЛЬ У МЕТАБОЛІЗМІ І ГОМЕОСТАЗІ.

Г.М.Балан, Н.М.Бубало, І.В.Лепешкін, В.О.Бубало

РЕЗЮМЕ. Узагальнено сучасні уявлення про номенклатуру, структуру і типи ядерних рецепторів — транскрипційних факторів експресії генів-мішеней, які регулюють метаболізм, елімінацію ксено- і ендобіотиків і гомеостаз. Описано ліганди, агоністи і антагоністи, особливості функцій і наслідків дисфункцій основних ядерних ксенорецепторів: арилгідрокарбонowego (AhR), прегнанового (PXR) і андростанового ксенорецептора (CAR), а також рецептора ретиноєвої кислоти (RAR), рецепторів-активаторів проліферації пероксисом (PPAR α , β , γ) і гормональних ядерних рецепторів: тиреоїдних (TR α , β), естрогенових (ER α , β), прогестеронового (PR), андрогенного (AR), глюкокортикоїдного (GR) і мінералокортикоїдного (MR). Відзначено роль ендокринних дизрапторів щодо дисфункції ядерних рецепторів і обґрунтовано перспективи вивчення їхнього впливу при оцінці токсичної дії хімічних речовин та їх регулювання, а також для профілювання та прогнозування ризику розвитку різної загальносоматичної і онкологічної патології.

Ключові слова: ядерні ксено- і гормональні рецептори, функція, дисфункція, регулювання метаболізму і гомеостазу.

THE NUCLEAR RECEPTORS — A KEY REGULATOR OF BIOTRANSFORMATION OF XENOBIOTICS.

PART 2. THE NUCLEAR XENO- AND HORMONAL RECEPTORS: STRUCTURE, NOMENCLATURE AND ROLE IN THE METABOLISM AND HOMEOSTASIS.

G. Balan, N. Bubalo, I. Lepeshkin, V. Bubalo

SUMMARY. We summarized the current understanding of the nomenclature, structure and types of nuclear receptors - expression transcription factors of target genes which regulate metabolism and eliminate of xenobiotic and homeostasis. We describe the ligands of agonists and antagonists, especially the functions and effects of dysfunction of the main nuclear xenosensors: aryl hydrocarbon receptor (AhR), pregnane X receptor (PXR), constitutive androstane receptor (CAR), and the retinoic acid receptor (RAR), peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR α , β , γ) and thyroid hormone receptor (TR α , β), nuclear estrogen receptors (ER α , β), progesterone receptor (PR), androgen receptor (AR), glucocorticoid receptor (GR) and mineralocorticoid receptor (MR). It is noted the role of endocrine dysfunction of nuclear receptors influenced by endocrine disruptors and justified prospects of study their impact in assessing of toxic action of chemicals and their regulation, as well as for health screening and prediction of the risk of different somatic disease and cancer.

Keywords: nuclear xeno- and hormonal receptors, function, dysfunction, regulation of metabolism and homeostasis.

Надійшло до редакції: 26.02.2016 р.