

ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ – НОВЫЙ ТИП СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЭНЕРГОТРАТЫ ОРГАНИЗМА (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2020.12.5.13

УДК 616.361:577.175.7:577.171.4:616–056.2:616.1

Поступила 7.02.2020 г.



П.П. Загоскин, к.м.н., доцент кафедры биохимии им. Г.Я. Городисской;
Е.И. Ерлыкина, д.б.н., профессор, зав. кафедрой биохимии им. Г.Я. Городисской

Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1,
Н. Новгород, 603005

Обзор посвящен систематизации, классификации и обобщению результатов современных научных исследований по изучению роли желчных кислот в качестве нового класса стероидных гормонов. Представлены доказательства участия желчных кислот в регуляции энергетического обмена организма, контроле массы тела, а также в патогенезе ожирения, сахарного диабета, инсулино-резистентности и сердечно-сосудистых заболеваний.

Особое внимание уделено роли желчных кислот в контроле неспецифических энергозатрат организма. Проанализированы прикладные аспекты использования новых сведений о мембранных и внутриклеточных рецепторах, ответственных за развитие гормональных регуляторных эффектов желчных кислот. По мнению авторов, современные данные о роли желчных кислот в регуляции функций организма позволяют глубже понять патогенез развития нарушений массы тела и ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний. В обзоре продемонстрированы перспективные направления поиска специфических методов профилактики и коррекции указанных патологических состояний.

Ключевые слова: желчные кислоты; стероидные гормоны; ожирение; сердечно-сосудистые заболевания; регуляция энергетического обмена организма.

Как цитировать: Zagoskin P.P., Erykina E.I. Bile acids as a new type of steroid hormones regulating nonspecific energy expenditure of the body (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12(5): 114–128, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.13>

English

Bile Acids as a New Type of Steroid Hormones Regulating Nonspecific Energy Expenditure of the Body (Review)

P.P. Zagoskin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Biochemistry named after G.Ya. Gorodisskaya;
E.I. Erykina, DSc, Professor, Head of the Department of Biochemistry named after G.Ya. Gorodisskaya

Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

The review is devoted to the systematization, classification, and generalization of the results of modern scientific research on the role of bile acids as a new class of steroid hormones. The paper presents the evidence for bile acid participation in the regulation of the body energy metabolism, body weight control, as well as the pathogenesis of obesity, diabetes mellitus, insulin resistance, and cardiovascular diseases.

Particular attention is paid to the role of bile acids in the control of nonspecific energy expenditure of the body. The applied aspects of using the novel data about the membrane and intracellular receptors responsible for the development of hormonal regulatory effects of bile acids are analyzed. According to the authors, the modern data on the role of bile acids in the regulation of body functions allow a deeper understanding of the pathogenesis of body weight disorders and associated cardiovascular diseases. The review demonstrates promising directions in the search for specific methods of prevention and correction of these pathological conditions.

Key words: bile acids; steroid hormones; obesity; cardiovascular diseases; regulation of the body energy metabolism.

Для контактов: Загоскин Павел Павлович, e-mail: ZagoskinPP@list.ru

Введение

Изучение проблемы регуляции массы тела имеет важное значение для понимания патогенеза сердечно-сосудистых, эндокринных и метаболических нарушений, связанных с ожирением. Механизм ожирения является весьма сложным процессом. В частности, он включает нарушения неспецифических затрат энергии тела как фундаментального элемента развития ожирения. В последние годы выявлена существенная роль желчных кислот в качестве регуляторов энергетического обмена. Желчные кислоты в кишечнике действуют как эмульгаторы пищевых жиров, активаторы липазы поджелудочной железы и ускорители всасывания продуктов переваривания жира. Однако при поступлении в сосуды системного кровообращения они действуют как типичные стероидные гормоны, имеющие специфические внутриклеточные рецепторы в клетках-мишенях.

Основными рецепторами желчных кислот являются фарнезоид-Х-рецептор (FXR), прегнан-Х-рецептор (PXR), рецептор витамина D (VDR), рецептор глюкагоноподобного пептида (GLP-1), рецептор 5 белка Takeda, ассоциированный с G-белком (Takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5), конститутивный андростановый рецептор (CAR) и некоторые другие. Уровень экспрессии генов, кодирующих рецепторы, изменяется при ряде патологических состояний. Взаимодействие желчных кислот с этими рецепторами вызывает различные регуляторные эффекты, завершающим этапом которых является увеличение неспецифических энергозатрат организма. Это снижает вероятность развития ожирения, сахарного диабета, резистентности к инсулину, стеатоза печени, сердечно-сосудистой патологии и некоторых других заболеваний. Вполне очевидно, что сайты синтеза желчных кислот, их транспорта, взаимодействия с кишечной микробиотой, а также различные рецепторы могут служить потенциальными мишенями для разработки новых лечебно-профилактических мероприятий, направленных на борьбу с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Сердечно-сосудистые заболевания в течение многих лет занимают первое место среди причин смертности населения планеты. Среди них главными считаются те, существенный элемент патогенеза которых — ожирение (атеросклероз, гипертоническая болезнь, метаболический синдром и др.). Поэтому борьба с ожирением является ведущей стратегической задачей медицины, направленной на снижение смертности [1–8].

Патогенез ожирения включает нарушения энергетического соотношения между калорийностью пищи и двигательной активностью, нейроэндокринные расстройства, а также изменения неспецифических энергозатрат организма. Именно последний аспект представляет собой наименее изученную и весьма перспективную область медицинской науки. С даль-

нейшим углубленным изучением неспецифических энергозатрат связаны большие надежды на решение проблемы регуляции массы тела, профилактики и лечения ожирения и сопутствующих ССЗ и эндокринных заболеваний [9].

Среди факторов, принимающих непосредственное участие в регуляции неспецифических энергозатрат организма, все большее внимание исследователей привлекают желчные кислоты. Этот информационный всплеск был вызван открытием новой роли желчных кислот как типичных стероидных гормонов, имеющих особые рецепторы во многих клетках-мишенях организма.

Целью настоящего обзора являются классификация, суммирование и по возможности детальное описание регуляторных эффектов желчных кислот как нового типа стероидных гормонов, регулирующих массу тела. Основная задача — выявление потенциальных мишеней регуляторных эффектов желчных кислот, которые могут быть использованы для разработки новых способов профилактики и лечения ожирения и сопутствующих форм ССЗ.

Физико-химические свойства и основные функции желчных кислот

Первичные желчные кислоты — холевая (CA) и хенодезоксихолевая (CDCA) — синтезируются в печени из холестерина, и поэтому они являются типичными стероидами, такими как половые гормоны, глюко- и минералокортикоиды, витамины группы D (рис. 1).

Окисление молекулы холестерина с внедрением атомов кислорода в стерановое кольцо и в алифатический радикал приводит к резкому возрастанию дифильности желчных кислот и к появлению мощных сурфактантных свойств. Поэтому желчные кислоты

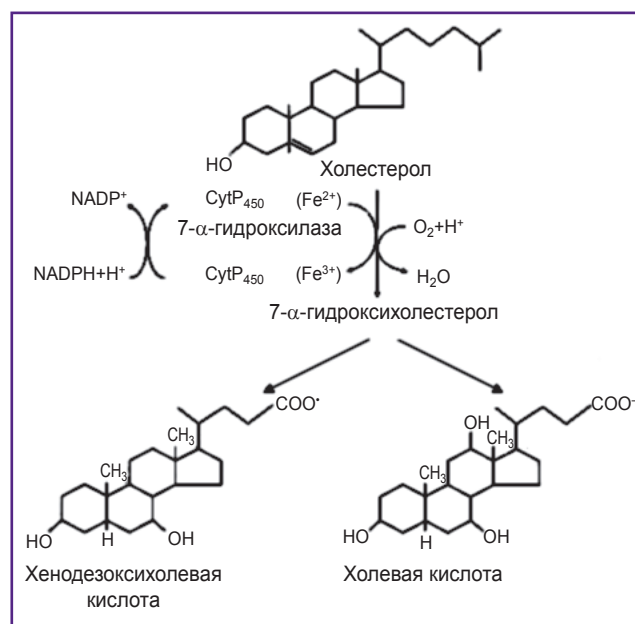


Рис. 1. Синтез желчных кислот в печени

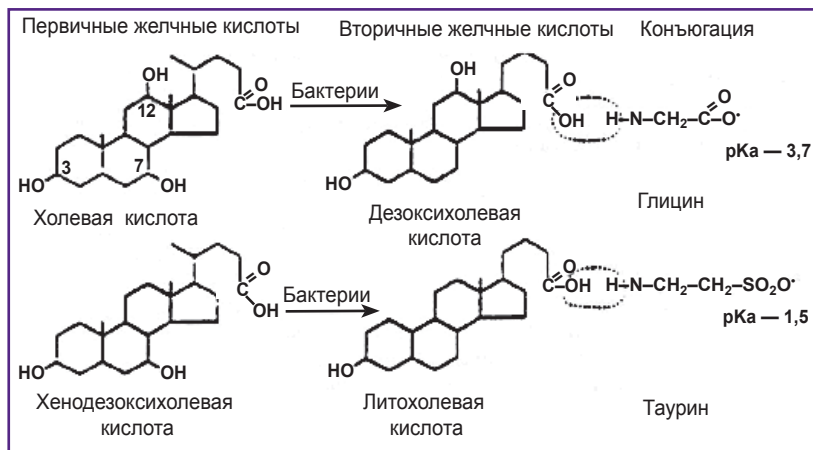


Рис. 2. Преобразования желчных кислот в энтерогапатическом цикле

являются самыми эффективными эмульгаторами пищевого жира, стабилизаторами коллоидных мицелл жирных кислот, холестерина и 2-моноацилглицеролов и активаторами панкреатической липазы.

Без участия желчных кислот абсолютно невозможно переваривание жира и всасывание продуктов переваривания. Эти кислоты являются главными химическими компонентами желчи, ответственными за выполнение всех ее функций, включающих элиминацию свободного и этерифицированного холестерина, гидрофобных метаболитов с молекулярной массой 300–500 Да, таких как билирубин и порфирины. Кроме того, желчные кислоты способствуют выведению многих ксенобиотиков, лекарственных соединений и тяжелых металлов [10, 11].

В процессе выполнения всех перечисленных функций желчные кислоты циркулируют в так называемом энтерогапатическом цикле, включающем печень, желчевыводящие пути, тонкий кишечник и воротную вену. Это позволяет весьма экономно поддерживать пул желчных кислот и обеспечивать необходимый уровень образования вторичных желчных кислот путем их конъюгации с глицином и таурином. При этом образуются гликохолевая (GCA), таурохолевая (TCA), а также гликохенодезоксихолевая (GCDCA) и таурохенодезоксихолевая (TCDCA) кислоты (рис. 2).

Роль кишечного микробиома в метаболизме желчных кислот

Кишечный микробиом (кишечная микробиота) человека и животных сформировался в процессе эволюции как симбиотическая часть окружающей среды, интегрированной с организмом хозяина. Взаимодействие нескольких триллионов микробных тел микробиома и организма хозяина во многих отношениях обоюдополезно, хотя это сосуществование отнюдь не всегда бывает бесконфликтным. Микробы кишечника образуют ряд метаболитов, которые используются организмом хозяина в качестве витами-

нов, гормонов, иммуностимуляторов, активаторов моторики кишечника, антибиотиков, защищающих кишечник от патогенной микрофлоры. С другой стороны, микробиота может синтезировать ряд канцерогенных соединений, аллергенов, провоспалительных факторов и токсинов, а также способствовать развитию диареи или запора кишечника [12–14]. Кишечная микробиота осуществляет свои функции строго синхронно с функциями макроорганизма, и поэтому ее метаболизм является неотъемлемой частью циркадных ритмов хозяина [15–17].

Желчные кислоты обладают способностью регулировать оптимальный видовой состав микробиома как пря-

мо, так и косвенно, т.е. путем активации генов врожденного иммунного ответа в тонком кишечнике [18]. Например, некоторые первичные желчные кислоты, такие как CA, TCA и GCA, могут стимулировать прорастание спор *C. difficile*, однако CDCA может препятствовать их прорастанию [19]. Японским исследователям недавно удалось доказать угнетающий эффект желчных кислот в отношении патогенных видов *Blautia coccoides* и *Bacteroides thetaiotaomicron* [20]. Нарушения нормальной микрофлоры кишечника корреляционно связаны с развитием многих форм патологии, таких как ожирение, заболевания печени и сердечно-сосудистой системы [21–32]. Благодаря постоянному контакту желчных кислот с микробиомом происходит постепенное восстановление части циркулирующих желчных кислот в их дезоксиформы: дезоксихолевую (DCA), урсодезоксихолевую (UDCA) и литохолевую (LCA) [33].

Метаболизм желчных кислот включает в себя химические превращения, происходящие в печени и кишечнике во время циркуляции желчных кислот в энтерогапатическом цикле. Так, ряд микроорганизмов тонкого кишечника катализирует деконъюгацию парных желчных кислот с помощью фермента гидролазы солей желчных кислот (bile salt hydrolase, BSH) и последующее дегидроксилирование с образованием неконъюгированных свободных желчных кислот и вторичных желчных кислот соответственно [34].

В толстом кишечнике человека CDCA превращается в UDCA. Эти кислоты отличаются друг от друга только конфигурацией гидроксильной группы в положении C7 (бета — у UDCA и альфа — у CDCA). Однако UDCA является гепатопротектором, тогда как CDCA — весьма токсичное вещество [35].

Симбионтные микробы и иммунная система хозяина эволюционировали совместно для взаимовыгодной регуляции. С одной стороны, желчные кислоты хозяина могут изменять видовой состав микробиома, а с другой — микробы способны регулировать иммунную систему хозяина, в частности путем выработки

ряда собственных метаболитов. Некоторые из этих метаболитов регулируют иммунную систему через экспрессию в иммунных клетках метаболит-специфических рецепторов, таких как P2X7, GPR41, GPR43, GPR109A, предшественник арильных углеводородных рецепторов (AhR), PXR, FXR, TGR5 и другие молекулярные мишени. Микробные метаболиты и их рецепторы формируют обширный набор сигналов, способных реагировать на изменения в питании, состоянии здоровья и иммунологическом статусе. Как следствие, сигналы микробного метаболита способствуют усвоению нутриентов, регулируют обмен веществ и иммунную систему хозяина. Важно, что микробные метаболиты функционируют двунаправленно, способствуя формированию как толерантности к определенным компонентам пищи, так и иммунитета, чтобы эффективно бороться с инфекционной микрофлорой [36].

Токсикологическая характеристика желчных кислот

Все биологически активные производные холестерола становятся весьма опасными при превышении их физиологической концентрации в крови и тканях организма. Так, стероидным гормонам присуще канцерогенное действие. Колоректальные опухоли, рак грудной железы, простаты, яичников и ряда других локализаций могут быть вызваны гиперпродукцией или избыточным введением определенных типов стероидных гормонов [37–41].

Витамин D — классический стероид, отличается наибольшей токсичностью среди всех витаминов, если его концентрация существенно превышает физиологический уровень [42].

Желчные кислоты не являются исключением, поскольку они становятся весьма вредными веществами, если накапливаются в организме в неадекватно высоких концентрациях, например при перекрытии желчевыводящих путей [43–47]. При гастральном или эзофагеальном рефлюксе желчных кислот может произойти злокачественное перерождение клеток желудка и пищевода [48–50].

Известен цитотоксический эффект желчных кислот в отношении гепатоцитов, энтероцитов, каналоцитов почек и других клеток. Вероятнее всего, этот эффект связан с детергентным действием желчных кислот на мембранные фосфолипиды и включением программы клеточной гибели [51–55]. Литохолевая кислота является вторичной желчной кислотой, образующейся при дегидроксилировании хенодезоксихолевой кислоты ферментами микробов кишечника. Она токсична и канцерогенна, поэтому должна эффективно обезвреживаться в печени [56–58].

Клеточные рецепторы желчных кислот

У здоровых людей концентрация желчных кислот в крови весьма низкая и меняется в широком (но только

в микромолярном) диапазоне в зависимости от фазы пищеварения, возраста, пола, физиологического статуса и т.д. [59–61].

Уровень желчных кислот в крови резко увеличивается при развитии холестаза независимо от его происхождения [62, 63]. В этих случаях токсические свойства желчных кислот проявляют себя в полной мере. Концентрация желчных кислот в гепатоцитах здоровых людей в 100–1000 раз ниже, чем в желчи [64]. Таким образом, столь низкая концентрация желчных кислот в крови и тканях исключает канцерогенное, цитотоксическое или детергентное их действие. Неизбежно должны были возникнуть мысли о неслучайности присутствия желчных кислот в крови и предположение о регуляторной функции желчных кислот крови. Это предположение получило убедительное подтверждение несколько лет назад, когда были открыты неизвестные ранее высокоаффинные рецепторы желчных кислот — FXR и TGR5 [65, 66].

Именно после обнаружения способности специфических клеточных рецепторов связывать желчные кислоты последние были признаны новым классом стероидных гормонов [67]. Более того, стало вполне очевидным, что желчные кислоты являются единственным типом стероидных гормонов (а может быть, и единственным типом среди всех гормонов), которые имеют как внутриклеточные, так и мембранные рецепторы. Вероятнее всего, это связано с высокой степенью дифильности и поверхностной активности желчных кислот, что хорошо согласуется с их удивительной способностью существовать и диффундировать как в водной, так и в липидной фазе [68, 69]. К числу рецепторов, способных эффективно взаимодействовать с желчными кислотами, кроме FXR и TGR5, относятся также VDR, CAR, PXR и ряд других.

Фарнезоид-Х-рецептор. Рецептор FXR был впервые обнаружен в 1999 г. в ядрах энтероцитов подвздошной кишки. Впоследствии выяснилось, что связывание желчных кислот с этим рецептором вызывает активацию экспрессии гена фибробластного фактора роста (FGF 15/19), который в свою очередь, действуя на гепатоциты, репрессирует синтез желчных кислот, глюконеогенез, но активирует синтез белков и гликогена [70]. Позднее данный рецептор был обнаружен и в других органах и тканях организма, в частности в сердечно-сосудистой системе [71]. Являясь типичным ядерным рецептором, FXR при связывании с желчными кислотами и/или их агонистами активирует транскрипцию специфических генов ДНК клеток-мишеней, что приводит к изменению метаболизма и функций этих клеток [72]. Метаболические эффекты FXR помимо печени и кишечника необходимы для регуляции функций сердечно-сосудистой системы, почек и поджелудочной железы [73]. Многочисленные работы последних лет выявили ключевое значение нарушений функций FXR при ожирении [74–77], ССЗ [78, 79], неалкогольной жировой болезни печени [80], метаболическом синдроме [81], сахарном диабете 2-го типа

[82], а также при других заболеваниях. Именно поэтому FXR является многообещающей мишенью для фармакологических исследований по поиску лекарственных лигандов, способных направленно изменять экспрессию и регуляторную активность этого рецептора [83].

Мембранный рецептор, сопряженный с G-белком. Сравнительно недавно в экспериментах на животных, а затем и при исследовании образцов органов и тканей людей были выявлены новые рецепторы, способные селективно связывать желчные кислоты в качестве лигандов. Эти мембранные рецепторы, сопряженные с функционированием специфического G-белка, получили название Такеда-рецепторов (Takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5) в честь японского автора, впервые их описавшего [84].

TGR5-рецепторы с высокой степенью интенсивности экспрессируются в желчном пузыре, эпителии желчевыводящих путей, белых и бурых адипоцитах, скелетных мышцах, кишечнике, почках, плаценте и в головном мозге [85].

Клинические исследования, проведенные интернациональной научной командой в 2013 г. на большой группе испытуемых, показали, что ген рецептора TGR5 весьма активен в адипоцитах подкожной жировой клетчатки, причем уровень экспрессии положительно коррелирует с развитием ожирения и снижается по мере потери массы тела при использовании специальной диеты [86]. TGR5 является типичным мембранным рецептором, регуляторная функция которого опосредуется специфическим G-белком. Желчные кислоты являются главным лигандом этого рецептора [87, 88]. Их связывание с узнающим сайтом рецептора запускает цАМФ-зависимый каскадный механизм регуляции метаболизма и функций клеток-мишеней. Финальный клеточный ответ зависит от типа клеток-мишеней и специфического набора ферментов в них [89–91]. Не только желчные кислоты, но и многие другие вещества могут быть коактиваторами или ингибиторами данного рецептора [92–96]. Дальнейшие исследования всех этапов событий, развивающихся в результате взаимодействия указанных лигандов с TGR5-рецептором, несут в себе большой терапевтический потенциал [97].

Роль глюкагоноподобного белка в реализации регуляторных эффектов желчных кислот. Регуляторное действие желчных кислот может быть опосредовано гормонами желудочно-кишечного тракта (энтерогормонами). Эти гормоны играют ключевую роль в контроле метаболизма питательных веществ и имеют большие перспективы использования при лечении диабета 2-го типа и ожирения. В частности, глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1, инкретин) способствует высвобождению инсулина, тормозит секрецию глюкагона из поджелудочной железы, снижает аппетит и избыточное потребление пищи, а также моторику желудочно-кишечного тракта. GLP-1 секретируется энтероэндокринными L-клетками, которые включают ~1%

эпителиальных клеток кишечника. L-клетки разбросаны по всему кишечному тракту, причем их количество увеличивается по направлению к дистальному отделу тонкой и к началу толстой кишки. Эти клетки имеют TGR5-рецепторы, способные узнавать и связывать желчные кислоты. Физиологическим ответом L-клеток на присоединение желчных кислот является секреция GLP-1 и осуществление описанных выше регуляторных эффектов [98]. Вскоре, однако, было показано, что активация желчными кислотами FXR в L-клетках снижает секрецию GLP-1 [99]. Надо полагать, что суммарная реакция L-клеток на действие желчных кислот должна зависеть от соотношения обоих типов рецепторов и эффективности их действия.

Рецептор витамина D. Желчные кислоты, как и холекальциферол, могут также связываться с рецептором VDR, поскольку оба этих лиганда содержат стерановое кольцо, общие детали структуры которого и распознаются данным рецептором [100]. VDR экспрессирует во многих тканях и клетках организма человека, таких как кишечник, почки, β -клетки островков Лангерганса, гепатоциты, остеобласты, адипоциты, клетки гладкой мускулатуры сосудов, моноциты, а также иммунокомпетентные клетки. VDR играет центральную роль в гомеостазе минералов, регуляции метаболизма костной ткани, участвует в контроле клеточного роста и дифференцировки. Кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D₃) — стероидоподобная молекула с частично разрушенным стероидным ядром, а также желчные кислоты (LCA, но не CDCA и CA) являются эндогенными VDR-лигандами. Особенность VDR в том, что он может выполнять функцию как внутриклеточного, так и мембранного рецептора. При связывании лиганда VDR перемещается в ядро, где соединяется с определенным участком ДНК и модулирует транскрипцию генов. Геномное действие — довольно медленное (часы) и включает понижающую регуляцию экспрессии специфической изоформы цитохрома P450 — CYP7A1 — и индукцию экспрессии другой его изоформы — CYP3A4, фермента, осуществляющего окислительную детоксификацию LCA. Напротив, реакция, инициируемая на мембране, является быстрой (минуты) и приводит к формированию сигнальных каскадов, которые способствуют репрессии CYP7A1 в печени. Показано [101], что в эпителии желчного протока VDR (вместе с FXR) стимулирует выработку противомикробных белков, таких как кателицидины, которые могут дополнять иммуномодулирующую функцию витамина D.

Конститутивный андростановый рецептор. Рецептор андростана CAR (NR1I3) был недавно описан как регулятор энергетического обмена. Он является членом суперсемейства ядерных рецепторов. Однако у CAR есть некоторые свойства, которые позволяют отличить его от множества других ядерных рецепторов. Во-первых, он имеет структурные особенности, позволяющие ему проявлять конститутивную активность в отсутствие лиганда и взаимодействовать

видоспецифическим образом с огромным количеством лигандов, различающихся по химической структуре и происхождению. Во-вторых, данный рецептор участвует в регуляции различных физиологических функций, таких как глюконеогенез; метаболизм жирных кислот, билирубина и желчных кислот; гормональная регуляция и т.д. В-третьих, CAR рассматривается рядом авторов как ксеносенсор, позволяющий реагировать на появление токсических веществ выработкой определенных ферментов, необходимых для обезвреживания этих токсинов [102]. CAR регулирует экспрессию генов, белков и ферментов, которые действуют на всех этапах метаболизма и транспорта печени, включая ферменты монооксигеназных реакций фазы I, различных типов конъюгации фазы II и транспортные белки, участвующие в фазе III [103].

Важная роль CAR как регулятора физиологических процессов стала очевидной отчасти благодаря способности этого рецептора модулировать уровень эндогенных веществ, включая желчные кислоты, гормоны щитовидной железы, гемы и стероиды. Кроме того, активность CAR влияет на холестеринный гомеостаз и сигнальные пути, контролируемые потребление пищи. Данный рецептор также регулирует многие клеточные процессы, такие как клеточная пролиферация, воспаление, повреждение и регенерация тканей, иммунный ответ и канцерогенез [104]. Таким образом, биологические и токсикологические процессы, регулируемые этим рецептором, являются неотъемлемой частью контроля состояния здоровья организма в целом. Кроме фундаментального научного интереса изучение CAR имеет важный медицинский аспект, поскольку изменения в его активности могут приводить к развитию патологии. С другой стороны, поиск агонистов и коактиваторов этого рецептора позволяет расширить возможности терапии заболеваний, связанных с его дисфункцией. Так, в эксперименте на мышах показано, что искусственная активация CAR защищает печень от повреждения, вызванного желчными кислотами [105].

Прегнан-Х-рецептор. Рецептор PXR был изначально идентифицирован как «мастер» ксенобиотической сенсорики. Он управляет экспрессией белков, участвующих в транспорте, метаболизме и элиминации ксенобиотиков и ряда эндогенных веществ. Кроме того, PXR имеет функцию регулирования нескольких сигнальных путей, которые связаны с определенными физиологическими процессами, контролируемыми желчными кислотами. В частности, обнаружено, что литохолевая кислота и ее 3-кетопроизводное активируют PXR человека и мыши [106]. При этом 3-кето LCA признано более мощным лигандом PXR, чем LCA, в то время как CDCA, DCA и CA только слегка активируют PXR. Таким образом, PXR признан в качестве рецептора LCA, ответственного за детоксикацию этой гепатотоксической и потенциально канцерогенной желчной кислоты посредством индукции ферментов ее метаболизма. PXR

образуется главным образом в печени, кишечнике (подвздошной кишке) и почках. Этот рецептор регулирует энтерогепатическую циркуляцию и метаболизм желчных кислот, а также модулирует регенерацию печени, воспаление и рост [107].

Регуляторные эффекты желчных кислот как стероидных гормонов

Желчные кислоты долгое время характеризовались только как участники процесса переваривания и всасывания липидов. В настоящее время их считают новым типом метаболических модуляторов. Присоединяясь к различным ядерным рецепторам клеток-мишеней, они образуют типичные гормон-рецепторные комплексы, способные активировать транскрипцию генов очень многих белков и ферментов, принимающих участие в регуляции ряда физиологических процессов, которые тем или иным путем связаны с регуляцией массы тела и функций сердечно-сосудистой системы (экстенсивная регуляция). На некоторых клетках-мишенях желчные кислоты могут быть распознаны и связаны с мембранными рецепторами. Образовавшиеся гормон-рецепторные комплексы включают механизмы каскадной регуляции активности ферментов с использованием G-белков и внутриклеточных мессенджеров (интенсивная регуляция). Желчные кислоты как стероидные гормоны выполняют множество функций контроля энергетического гомеостаза, углеводного и липидного обмена преимущественно с помощью активации ядерного FXR и цитоплазматического рецептора TGR5. Роль желчных кислот в патогенезе таких заболеваний, как ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром и других «болезней цивилизации», становится все более ясной [108]. Наиболее типичные ответы клеток-мишеней на регуляторное действие желчных кислот как стероидных гормонов представлены на рис. 3.

Разобшающий эффект желчных кислот. Прямое разобшающее действие желчных кислот в отношении окислительного фосфорилирования митохондрий известно давно. Оно связано с их мощным детергентным влиянием на молекулы фосфолипидов липидного бислоя биологических мембран [109]. Разобшающий детергентный эффект желчных кислот наблюдается обычно *in vitro* в довольно высоких, явно нефизиологических концентрациях и поэтому не представляет большого интереса для практического медицинского использования. Однако разобшающее действие желчных кислот имеет место и *in vivo*, причем в существенно меньших их концентрациях. Это не прямой эффект, а опосредованный, через образование разобшающих белков (UCP), регуляция недрожательного термогенеза и дифференцировки преадипоцитов в направлении UCP-богатых бурых и бежевых клеток. Все эти регуляторные эффекты желчных кислот способствуют увеличению неспецифических энергозатрат

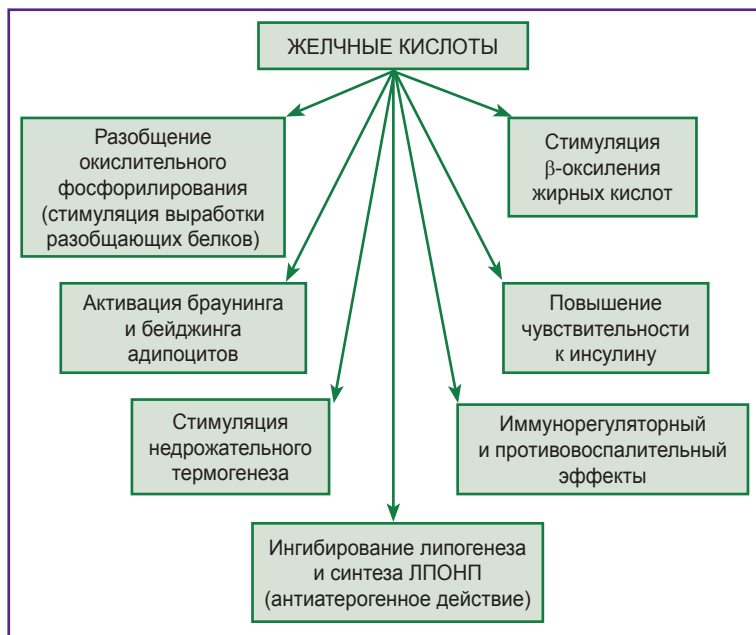


Рис. 3. Основные регуляторные эффекты желчных кислот

организма, снижают вероятность развития ожирения и сопряженных с ним ССЗ.

Стимулирование выработки белков UCP. Еще в 2011 г. группой ученых из нескольких европейских стран было доказано, что желчные кислоты являются регуляторами энергетического обмена. У мышей, которым перорально вводили желчные кислоты, отмечался защитный эффект от ожирения, вызванного богатой жирами диетой, от накопления липидов в печени, увеличения содержания триацилглицеролов (TAG) и уровня глюкозы в плазме крови. Авторы показали, что концентрация желчных кислот в плазме у крыс увеличивалась за счет замены источника диетического белка казеина на гидролизат белка лосося (SPH). Важно отметить, что крысы, которым давали SPH, были устойчивы к диетогенному ожирению. У них уменьшался уровень глюкозы, TAG в плазме и снижалось содержание TAG в печени.

Повышенная концентрация желчных кислот в плазме связана с индукцией генов белков, участвующих в энергетическом обмене и разобщении окислительного фосфорилирования в межлопаточной бурой жировой клетчатке. Интересно, что был найден тот же самый образец транскрипции в белых адипоцитах подкожной жировой ткани и в брюшном жире. У крыс, получавших диету на основе SPH, наблюдалось увеличение затрат энергии всего организма и рассеивание тепла. В скелетных мышцах увеличивалась экспрессия пероксисом-пролиферативного рецептора бета/дельта, разобщающего белка UCP3 и некоторых других белков. Индукция экспрессии гена белка UCP3 в мышцах с помощью SPH полностью устранялась включением холестирамина. Все эти данные свидетельствуют о том, что метаболизм желчных кислот может модули-

роваться диетой и что такая модуляция способна либо предотвращать, либо смягчать характерные нарушения метаболизма, вызванные диетой с высоким содержанием жира [110].

М. Ziętak, L.P. Kozak [111] в опытах на мышах показали, что желчные кислоты обладают собственным термогенным действием, индуцируя синтез UCP1 в бурых адипоцитах независимо от активируемой холодом симпатической регуляции. Само по себе воздействие холода на организм животных и человека приводит к активации синтеза желчных кислот за счет селективной индукции гена цитохрома P450-ассоциированного фермента окистерол-7-альфагидроксилазы (CYP7B1), ключевого фермента синтеза желчных кислот из холестерина. Образовавшиеся желчные кислоты стимулируют термогенез, опосредованный регуляторным влиянием UCP. Дефицит CYP7B1 приводит к снижению термогенеза, а напротив, избыточная экспрессия этого фермента стимулирует термогенез [112].

Активация браунинга и бейджинга адипоцитов. Превращение преадипоцитов в более дифференцированные клетки — адипоциты (браунинг) регулируется рядом цитокинов и гормонов, к числу которых следует отнести и желчные кислоты. Цвет этих адипоцитов зависит от наличия большого количества митохондрий, в которых содержатся окрашенные гем-протеины — цитохромы. Клетки, содержащие меньшее количество митохондрий и цитохромов, имеют светло-коричневую (бежевую) окраску, а сам процесс такой дифференцировки носит название бейджинга. Бейджинг представляет собой соответствующую трансформацию адипоцитов в белой жировой ткани [113–115]. Мощным сигналом для стимуляции браунинга и бейджинга адипоцитов служит холодовое воздействие на организм [116].

В настоящее время доказано, что адаптивный термогенез является энергопотребляющим процессом, который опосредуется активируемыми холодом браунингом и бейджингом адипоцитов и сопровождается повышенным потреблением углеводов и триглицеридов, доставляемых с помощью ЛПНП к этим термогенным клеткам. Механизм адаптивного термогенеза включает индукцию одного из ферментов класса цитохрома P450, семейства 7, подсемейства b, имеющего полипептидную цепь 1 (CYP7B1). Как указывалось выше, данный фермент катализирует гидроксильрование холестерина в положении 7, что является первой стадией синтеза желчных кислот. В результате происходит повышение их уровня в плазме крови, увеличивается экскреция с калом, возникают специфические изменения кишечного микробиома и, самое главное, увеличивается теплопродукция [117].

Желчные кислоты, вырабатываемые гепатоцитами,

сохраняемые в желчном пузыре и освобождаемые из него после приема пищи, поступают в кишечник, метаболизируются кишечной микробиотой, частично превращаются во вторичные формы, такие как LCA и DCA. Они в свою очередь могут активировать FXR и TGR5-рецепторы, ответственные за выработку веществ, непосредственно участвующих в активации термогенеза [118].

Все это дает основания сделать вывод, что желчные кислоты являются эффективными активаторами неспецифических энергозатрат организма и непосредственными регуляторами массы тела. Врожденные или приобретенные нарушения синтеза, метаболизма и рецепции желчных кислот вовлечены в патогенез ожирения и связанных с ним ССЗ.

Стимуляция желчными кислотами недрожательного термогенеза через активацию мышечной йодтирониндейодиназы типа 2. В 2011 г. группой ученых из США [119] было установлено, что у мышей с экспериментально вызванным дефектом гена α -рецептора тиреоидных гормонов (Thra) возникало нарушение резистентности к холоду, обусловленное еще не выявленными дефектами активации выработки разобщающих белков в бурой жировой ткани (brown adipose tissue, BAT). У этих мышей развивалась альтернативная форма факультативного термогенеза, активируемого при уменьшении температуры окружающей среды ниже значений термонеutralности. У мышей с Thra-0/0 постоянно отмечалось увеличение количества мРНК фермента йодтирониндейодиназы типа 2 (DIO2) в мышцах и других тканях организма. Авторы показали, что активность DIO2 повышается пропорционально увеличению уровня мРНК и опосредуется симпатической нервной системой, как это отмечается и у мышей дикого типа, но эффект симпатической регуляции оказался более существенным. Используя мышей, дефектных по гену DIO2 (DIO2-/-), авторы показали, что, несмотря на различия в степени тяжести нарушений термогенеза в BAT у мышей с дефектом α -рецептора и у мышей с дефектом гена UCP1, у них не отмечалось увеличения потребления кислорода и они не набирали больше массы, чем контрольные животные дикого типа, при использовании богатой жирами диеты. У мышей с Thra-0/0 повышался уровень UCP3 мРНК, особенно если они содержались на богатой жирами диете. Важно отметить, что продукция мРНК UCP3 является очень чувствительной к действию тиреоидных гормонов.

Кроме того, установлено [119], что образование мышечной мРНК UCP3 у гипотиреоидных мышей с Thra-0/0 зависит от уровня тиреоидных гормонов, что указывает на роль DIO2, ответственной за образование трийодтиронина (Т3). И наконец, авторы установили, что желчные кислоты стимулируют не только BAT, но и активность DIO2 в мышечной ткани, а также, что последний эффект связан с усилением экспрессии мышечной мРНК UCP3, зависимой от уровня ти-

реоидных гормонов. Приведенные данные являются мощным аргументом в поддержку концепции о том, что увеличение активности DIO2 у животных с Thra играет ключевую роль в альтернативном термогенезе, сущность которого заключается в повышении окисления жира вследствие повышенной локальной генерации Т3 в скелетных мышцах [119].

Несколько лет спустя другой группой исследователей [120] было доказано, что индукция DIO2 под влиянием желчных кислот возможна не только в мышечной ткани, но и в BAT. У грызунов эта ткань активируется желчными кислотами, которые стимулируют выработку DIO2 в BAT с помощью TGR5-рецептора, что в конечном итоге приводит к повышению потребления кислорода и неспецифических энергозатрат. Кроме того, была продемонстрирована возможность подобной регуляции термогенеза у человека. Так, пероральное введение CDCA 12 здоровым женщинам в течение двух дней приводило к повышению активности BAT. Уровень энергозатрат целостного организма под влиянием введения CDCA существенно повышался. Обработка культивируемых *in vitro* бурых адипоцитов человека с помощью CDCA или специфических агонистов TGR5-рецепторов повышала экспрессию DIO2 и степень разобщенности окислительного фосфорилирования. Эти эффекты отсутствовали, если в качестве тест-объектов использовались белые адипоциты. Таким образом, можно считать доказанной возможность использования ферментов, участвующих в метаболизме желчных кислот, в качестве мишеней для разработки новых средств контроля неспецифических энергозатрат организма [120].

Активация β -окисления жирных кислот. Некоторые авторы полагают, что профилактический эффект желчных кислот в отношении ожирения связан с их действием не только на дифференцировку и метаболизм бурых адипоцитов, но и на метаболизм белой жировой ткани [121]. Так, путем воздействия CDCA или глюкозой на культивируемые *in vitro* белые адипоциты 3T3-L1 установлено, что желчные кислоты могут переключать метаболические пути углеводов и липидов в необходимом для профилактического действия направлении. ЯМР-спектроскопический анализ метаболических путей со всей очевидностью показал улучшение метаболического статуса клеток, окисляющих более активно жирные кислоты путем β -окисления.

Данный результат позволил сформулировать концепцию, что индуцированные желчными кислотами метаболические изменения в белых и бурых адипоцитах не являются полностью зависимыми от нейроэндокринной сигнализации, как это предполагалось ранее. Более того, как считают авторы, дальнейшее изучение механизмов, лежащих в основе этих эффектов, несомненно, покажет интересные цели для клинической модуляции [121].

Инсулинорезистентность. Причины инсулинорезистентности при ожирении и сахарном диабете 2-го типа не ограничиваются только нарушением

передачи сигналов инсулина, но также включают в себя сложное взаимодействие разных метаболических путей. Анализ больших массивов данных, полученных с помощью метаболомики и липидомики, пролил новый свет на роль метаболитов, таких как липиды, аминокислоты и желчные кислоты, в изменении чувствительности к инсулину. Метаболиты могут регулировать чувствительность к инсулину как напрямую, модулируя компоненты сигнального пути инсулина, например субстраты рецептора инсулина (IRSs) или протеинкиназы B, так и косвенно, изменяя поток субстратов через глюконеогенез, липогенез, окисление липидов, синтез и деградацию белков в печени [122]. Желчные кислоты принимают самое непосредственное участие в регуляции углеводного и липидного обмена. Увеличение синтеза желчных кислот в печени вызывает инсулиноподобный эффект, выражающийся в торможении глюконеогенеза и стимуляции гликолиза. Кроме того, желчные кислоты снижают стрессорное состояние эндоплазматического ретикулума (ER stress) — ключевое событие в развитии инсулинорезистентности. Поэтому регуляторную функцию желчных кислот следует рассматривать как один из факторов предупреждения развития метаболического синдрома, ожирения и диабета 2-го типа [123, 124].

Иммунорегуляторный и противовоспалительный эффекты. Основная функция желчных кислот связана с перевариванием и всасыванием пищевых липидов и регуляцией гомеостаза холестерина. При этом они являются важными сигнальными молекулами, участвующими в формировании иммунных реакций организма. Сравнительно недавно полученные экспериментальные и клинические результаты [125] показали, что желчные кислоты оказывают позитивный эффект при холестатических и воспалительных заболеваниях. Активация желчными кислотами специфических рецепторов изменяет экспрессию генов во многих тканях, что приводит к преобразованиям не только в обмене желчных кислот, но и в гомеостазе глюкозы, метаболизме липидов и липопротеинов, регуляции кишечной перистальтики и воспаления в пределах кишечно-печеночной оси, подавлении роста патогенных микробов кишечника, а также в неспецифических энерготатах.

Желчные кислоты способны индуцировать синтез ряда защитных белков, обладающих антибактериальной активностью [126], интерлейкинов [127, 128], противовоспалительных цитокинов [129], а также перепрограммировать провоспалительные макрофаги в противовоспалительные фенотипы [130].

Иммунорегуляторная роль желчных кислот связана также с их модуляторной активностью по отношению к бактериальным липополисахаридам (эндотоксинам). Специфическая иммунорегуляторная роль желчных кислот наиболее ярко проявляет себя в регуляции врожденного иммунитета при различных системных воспалительных заболеваниях, воспалительных за-

болеваниях толстого кишечника, аллергии, псориазе, холестазах, ожирении, метаболическом синдроме, алкогольной болезни печени и раке толстого кишечника [131, 132].

Ингибирование липогенеза и синтеза липопротеинов очень низкой плотности. Желчные кислоты, действуя через FXR, препятствуют избыточному отложению жира не только путем стимуляции неспецифических энерготрат организма, но и с помощью торможения синтеза липидов (липогенеза) и их транспорта в составе ЛПОНП [133, 134]. В организме человека активация FXR желчными кислотами приводит к усилению экспрессии пероксисом-пролифераторного ядерного рецептора альфа (PPAR α), который является основным регулятором метаболизма жирных кислот. В соответствии с механизмом активации FXR может приводить к активации липолиза, повышению скорости окисления жирных кислот и снижению уровня липогенеза. Перечень эффектов FXR включает также его влияние на обмен липопротеинов. Так, было показано [135], что FXR может уменьшать транспорт липидов с помощью липопротеинов плазмы крови путем снижения экспрессии апобелков ApoA1 и ApoCII. Кроме того, FXR усиливает экспрессию рецепторов ЛПОНП, что способствует очищению крови от «плохого» холестерина.

Вещества-смолы, называемые секвестрантами желчных кислот, снижают уровень холестерина ЛПНП на 10–30% за счет сокращения всасывания желчных кислот из кишечника, что приводит к снижению пула желчных кислот, циркулирующих в энтерогепатическом цикле. Это, в свою очередь, вызывает активацию синтеза желчных кислот из холестерина, снижение его уровня в печени и плазме крови [136].

Изменения желчных кислот и их рецепторов при ожирении и сердечно-сосудистой патологии

Нарушения метаболизма желчных кислот и экспрессии их специфических рецепторов приводят к энергетическому дисбалансу и прогрессирующему ожирению. При этом ожирение служит основным фактором риска развития атеросклероза, диабета 2-го типа, гипертонии, дислипидемии и других сопутствующих форм сердечно-сосудистой и эндокринной патологии [137]. Причины «эпидемии» ожирения остаются не вполне ясными, хотя существует несколько гипотез, в том числе увеличение доступности продовольствия, адаптация к малоподвижному образу жизни, изменение состава пищи или ее питательной ценности, кишечный дисбиоз, вирусная инфекция, низкая или высокая масса при рождении, эволюционный прессинг или же все вместе взятое.

История открытия лекарств от ожирения полна неудач за исключением случаев редких моногенных расстройств, таких как образование дефицита лептина, при котором гормональная замена эффективна. Фармакологическая терапия, направленная на регу-

лирование потребления энергии, может до некоторой степени обуздать аппетит или уменьшить тягу к еде, однако зачастую это приводит к значительным и неприемлемым когнитивным или психическим побочным эффектам.

Изучение гормональной функции желчных кислот и их рецепторов дает новые возможности для решения этих проблем. Различные исследования *in vivo* и клинические испытания показали существенные положительные эффекты желчных кислот при снижении массы тела, восстановлении чувствительности к инсулину и улучшении работы сердечно-сосудистой системы [138].

При ожирении нарушается нормальное связывание желчных кислот с различными типами рецепторов (FXR, TGR5, CAR, PXR и др.). Поэтому управление экспрессией рецепторов желчных кислот, поиск агонистов и антагонистов этих рецепторов создают условия для разработки новых фармакологических средств профилактики и лечения ожирения, сахарного диабета и ССЗ [139].

Заключение

Проведенный анализ современной научной литературы, посвященной изучению метаболизма и регуляторной роли желчных кислот, позволяет прийти к заключению о новом типе стероидных гормонов, регулирующих энергетический гомеостаз организма, массу тела и чувствительность к инсулину. Нарушения метаболизма желчных кислот и экспрессии их специфических рецепторов приводят к энергетическому дисбалансу и прогрессирующему ожирению. В свою очередь, ожирение является наиболее распространенным фактором риска развития атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа с последующими сосудистыми нарушениями всех органов и тканей организма. Поэтому в качестве новых мер профилактики атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии, вполне очевидно вытекающих из представленных материалов настоящего обзора, предлагаются следующие рекомендации:

1) у лиц, имеющих тенденцию к развитию ожирения (ИМТ >30), необходимо контролировать состояние гепато-билиарной системы;

2) у людей с начальными формами ожирения следует регулярно определять уровень желчных кислот, соотношение первичных и вторичных их форм в дуоденальном содержимом и в крови;

3) у всех лиц, включенных в группу риска по ожирению, а также у больных с выявленным ожирением непременно следует контролировать состояние кишечного микробиома. В случае выявления явлений кишечного дисбиоза необходимо принять меры к восстановлению нормальной микрофлоры кишечника;

4) при обнаружении проявлений холестаза в качестве универсального паллиативного метода снижения уровня желчных кислот в кишечнике может быть ре-

комендовано использование желчных секвестрантов [140–143];

5) для применения знаний о желчных кислотах в клинической практике необходимы дальнейшие разработки методов определения уровней экспрессии основных их рецепторов;

6) особенно важным фактором профилактики и последующей коррекции ожирения представляется исследование уровня неспецифических энергозатрат организма и их изменений вследствие нарушений регуляторной функции желчных кислот.

Вклад авторов: П.П. Загоскин — поиск материала, перевод, анализ публикаций и написание текста обзора; Е.И. Ерлыкина — обсуждение, систематизация и редактирование текста обзора.

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования данного исследования.

Конфликт интересов. У авторов отсутствует конфликт интересов.

Литература/References

1. Lavie C.J., McAuley P.A., Church T.S., Milani R.V., Blair S.N. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fathness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(14): 1345–1354, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.022>.
2. Chrostowska M., Szyndler A., Hoffmann M., Narkiewicz K. Impact of obesity on cardiovascular health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27(2): 147–156, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.01.004>.
3. Ashraf M.J., Baweja P. Obesity: “huge” problem in cardiovascular diseases. *Mo Med* 2013; 110(6): 499–504.
4. Kachur S., Lavie C.J., de Schutter A., Milani R.V., Ventura H.O. Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva Med* 2017; 108(3): 212–228, <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05022-4>.
5. Parto P., Lavie C.J. Obesity and cardiovascular diseases. *Curr Probl Cardiol* 2017; 42(11): 376–394, <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2017.04.004>.
6. Ortega F.B., Lavie C.J., Blair C.N. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res* 2016; 118(11): 1752–1770, <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306883>.
7. Landsberg L., Aronne L.J., Beilin L.J., Burke V., Igel L.I., Lloyd-Jones D., Sowers J. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15(1): 14–33, <https://doi.org/10.1111/jch.12049>.
8. Said S., Mukherjee D., Wayne T.F. Interrelationships with metabolic syndrome, obesity and cardiovascular risk. *Curr Vasc Pharmacol* 2016; 14(5): 415–425, <https://doi.org/10.2174/157016114666160722121615>.
9. Zagoskin P.P. Nonspecific energy expenditure and body mass regulation. *J Nutr Biol* 2019; 5(1): 328–349, <https://doi.org/10.18314/jnb.v5i1.1630>.
10. Hofmann A.F., Hagey L.R. Key discoveries in bile acid chemistry and biology and their clinical applications: history of the last eight decades. *J Lipid Res* 2014; 55(8): 1553–1595, <https://doi.org/10.1194/jlr.R049437>.

11. Boyer J.L. Bile formation and secretion. *Compr Physiol* 2013; 3(3): 1035–1078, <https://doi.org/10.1002/cphy.c120027>.
12. Cresci G.A., Bawden E. The gut microbiome: what we do and don't know. *Nutr Clin Pract* 2015; 30(6): 734–746, <https://doi.org/10.1177/0884533615609899>.
13. Rajilić-Stojanović M. Function of the microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27(1): 5–16, <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.03.006>.
14. Wang Z., Koonen D., Hofker M., Fu J. Gut microbiome and lipid metabolism: from associations to mechanisms. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27(3): 216–224, <https://doi.org/10.1097/mol.0000000000000308>.
15. Voigt R.M., Forsyth C.B., Green S.J., Engen P.A., Keshavarzian A. Circadian rhythm and the gut microbiome. *Int Rev Neurobiol* 2016; 131: 193–205, <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2016.07.002>.
16. Govindarajan K., MacSharry J., Casey P.G., Shanahan F., Joyce S.A., Gahan C.G. Unconjugated bile acids influence expression of circadian genes: a potential mechanism for microbe-host crosstalk. *PLoS One* 2016; 11(12): e0167319, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167319>.
17. Joyce S.A., MacSharry J., Casey P.G., Kinsella M., Murphy E.F., Shanahan F., Hill C., Gahan C.G.M. Regulation of host weight gain and lipid metabolism by bacterial bile acid modification in the gut. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(20): 7421–7426, <https://doi.org/10.1073/pnas.1323599111>.
18. Ramírez-Pérez O., Cruz-Ramón V., Chinchilla-López P., Méndez-Sánchez N. The role of the gut microbiota in bile acid metabolism. *Ann Hepatol* 2017; 16(Suppl 1): s15–s20, <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5494>.
19. Allegretti J.R., Kearney S., Li N., Bogart E., Bullock K., Gerber G.K., Bry L., Clish C.B., Alm E., Korzenik J.R. Recurrent *Clostridium difficile* infection associates with distinct bile acid and microbiome profiles. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43(11): 1142–1153, <https://doi.org/10.1111/apt.13616>.
20. Watanabe M., Fukiya S., Yokota A. Comprehensive evaluation of the bactericidal activities of free bile acids in the large intestine of humans and rodents. *J Lipid Res* 2017; 58(6): 1143–1152, <https://doi.org/10.1194/jlr.M075143>.
21. Pevsner-Fischer M., Blacher E., Tatirovsky E., Ben-Dov I.Z., Elinav E. The gut microbiome and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017; 26(1): 1–8, <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000293>.
22. Gózd-Barszczewska A., Koziol-Montewka M., Barszczewski P., Młodzińska A., Humińska K. Gut microbiome as a biomarker of cardiometabolic disorders. *Ann Agric Environ Med* 2017; 24(3): 416–422, <https://doi.org/10.26444/aaem/75456>.
23. Jie Z., Xia H., Zhong S.L., Feng Q., Li S., Liang S., Zhong H., Liu Z., Gao Y., Zhao H., Zhang D., Su Z., Fang Z., Lan Z., Li J., Xiao L., Li J., Li R., Li X., Li F., Ren H., Huang Y., Peng Y., Li G., Wen B., Dong B., Chen J.Y., Geng Q.S., Zhang Z.W., Yang H., Wang J., Wang J., Zhang X., Madsen L., Brix S., Ning G., Xu X., Liu X., Hou Y., Jia H., He K., Kristiansen K. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun* 2017; 8(1): 845, <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00900-1>.
24. Tang W.H., Kitai T., Hazen S.L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ Res* 2017; 120(7): 1183–1196, <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.309715>.
25. Kitai T., Kirsop J., Tang W.H. Exploring the microbiome in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2016; 13(2): 103–109, <https://doi.org/10.1007/s11897-016-0285-9>.
26. Sanmiguel C., Gupta A., Mayer E.A. Gut microbiome and obesity: a plausible explanation for obesity. *Curr Obes Rep* 2016; 4(2): 250–261, <https://doi.org/10.1007/s13679-015-0152-0>.
27. Greathouse K.L., Faucher M.A., Hastings-Tolsma M. The gut microbiome obesity, and weight control in women's reproductive health. *West J Nurs Res* 2017; 39(8): 1094–1119, <https://doi.org/10.1177/0193945917697223>.
28. Gérard P. Gut microbiome and obesity. How to prove causality? *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14(Suppl 5): S354–S356, <https://doi.org/10.1513/annalsats.201702-117aw>.
29. Kelly T.N., Bazzano L.A., Ajami N.J., He H., Zhao J., Petrosino J.F., Correa A., He J. Gut microbiome associates with lifetime cardiovascular disease risk profile among Bogalusa Heart Study participants. *Circ Res* 2016; 119(8): 956–964, <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.309219>.
30. Garcia-Rios A., Torres-Peña J.D., Perez-Jimenez F., Perez-Martinez P. Gut microbiota: a new marker of cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2017; 23(22): 3233–3238, <https://doi.org/10.2174/1381612823666170317144853>.
31. John G.K., Mullin G.E. The gut microbiome and obesity. *Curr Oncol Rep* 2018; 18(7): 45, <https://doi.org/10.1007/s11912-016-0528-7>.
32. Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т. Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2018; 28(2): 4–10.
Yevsyutina Yu.V., Ivashkin V.T. Metabolism of bile acids, liver diseases, and microbiome. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2018; 28(2): 4–10.
33. Staley C., Weingarden A.R., Khoruts A., Sadowsky M.J. Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states. *Appl Microbiol Biotechnol* 2017; 101(1): 47–64, <https://doi.org/10.1007/s00253-016-8006-6>.
34. Joyce S.A., Gahan C.G. Disease-associated changes in bile acid profiles and links to altered gut microbiota. *Dig Dis* 2017; 35(3): 169–177, <https://doi.org/10.1159/000450907>.
35. Rodríguez V.A., Rivoira M.A., Pérez Adel V., Marchionatti A.M., Tolosa de Talamoni N.G. Ursodeoxycholic and deoxycholic acids: differential effects on intestinal Ca²⁺ uptake, apoptosis and autophagy of rat intestine. *Arch Biochem Biophys* 2016; 591: 28–34, <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.12.006>.
36. Kim C.H. Immune regulation by microbiome metabolites. *Immunology* 2018; 154(2): 220–229, <https://doi.org/10.1111/imm.12930>.
37. Patman G. Colorectal cancer: male hormones increase the incidence of colonic adenomas. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(1): 4, <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.196>.
38. Arumugam A., Lissner E.A., Lakshmanaswamy R. The role of hormones and aromatase inhibitors on breast tumor growth and general health in a postmenopausal mouse model. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12: 66, <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-66>.
39. Snaterse G., Visser J.A., Arlt W., Hofland J. Circulating steroid hormone variations throughout different stages of prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24(11): R403–R420, <https://doi.org/10.1530/erc-17-0155>.
40. Duggan C., Stanczyk F., Campbell K., Neuhauser M.L., Baumgartner R.N., Baumgartner K.B., Bernstein L., Ballard R., McTiernan A. Associations of sex steroid hormones with mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res*

- Treat* 2016; 155(3): 559–567, <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3704-4>.
41. Chuffa L.G., Lupi-Júnior L.A., Costa A.B., Amorim J.P., Seiva F.R. The role of sex hormones and steroid receptors on female reproductive cancers. *Steroids* 2017; 118: 93–108, <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2016.12.011>.
 42. Vogiatzi M.G., Jacobson-Dickman E., DeBoer M.D.; Drugs, and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(4): 1132–1141, <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3655>.
 43. Arab J.P., Cabrera D., Arrese M. Bile acids inolestasis and its treatment. *Ann Hepatol* 2017; 16(Suppl 1): S53–S57, <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5497>.
 44. Li T., Apte U. Bile acid metabolism and signaling in cholestasis, inflammation, and cancer. *Adv Pharmacol* 2015; 74: 263–302, <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2015.04.003>.
 45. Lemoine C., Bhardwaj T., Bass L.M., Superina R.A. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 2017; 52(2): 268–272, <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.11.021>.
 46. Cui Y., Xu B., Zhang X., He Y., Shao Y., Ding M. Diagnostic and therapeutic profiles of serum bile acids in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy—a pseudo-targeted metabolomics study. *Clin Chim Acta* 2018; 483: 135–141, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.04.035>.
 47. Li Z., Lin B., Lin G., Wu Y., Jie Y., Li X., Ko B., Chong Y., Luo J. Circulating FGF19 closely correlates with bile acid synthesis and cholestasis in patients with primary biliary cirrhosis. *PLoS One* 2017; 12(6): e0178580, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178580>.
 48. Souza R.F. From reflux esophagitis to esophageal adenocarcinoma. *Dig Dis* 2016; 34(5): 483–490, <https://doi.org/10.1159/000445225>.
 49. Farré R. Pathophysiology of gastro-esophageal reflux disease: a role for mucosa integrity? *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25(10): 783–799, <https://doi.org/10.1111/nmo.12201>.
 50. Usai Satta P., Oppia F., Cabras F. Overview of pathophysiological features of GERD. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2017; 63(3): 184–197.
 51. Ikeda Y., Morita S.Y., Terada T. Cholesterol attenuates cytoprotective effects of phosphatidylcholine against bile salts. *Sci Rep* 2017; 7(1): 306, <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00476-2>.
 52. Luciano R.L., Castano E., Moeckel G., Perazella M.A. Bile acid nephropathy in a bodybuilder abusing an anabolic androgenic steroid. *Am J Kidney Dis* 2014; 64(3): 473–476, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.05.010>.
 53. Woolbright B.L., Dorko K., Antoine D.J., Clarke J.I., Gholami P., Li F., Kumer S.C., Schmitt T.M., Forster J., Fan F., Jenkins R.E., Park B.K., Hagenbuch B., Olyae M., Jaeschke H. Bile acid-induced necrosis in primary human hepatocytes and in patients with obstructive cholestasis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015; 283(3): 168–177, <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.01.015>.
 54. Lang E., Pozdeev V.I., Gatidis S., Qadri S.M., Häussinger D., Kubitz R., Herebian D., Mayatepek E., Lang F., Lang K.S., Lang P.A. Bile acid-induced suicidal erythrocyte death. *Cell Physiol Biochem* 2016; 38(4): 1500–1509, <https://doi.org/10.1159/000443091>.
 55. Woolbright B.L., McGill M.R., Yan H., Jaeschke H. Bile acid-induced toxicity in heparg cells recapitulates the response in primary human hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 118(2): 160–167, <https://doi.org/10.1111/bcpt.12449>.
 56. Gafar A.A., Draz H.M., Goldberg A.A., Bashandy M.A., Bakry S., Khalifa M.A., AbuShair W., Titorenko V.I., Sanderson J.T. Lithocholic acid induces endoplasmic reticulum stress, autophagy and mitochondrial dysfunction in human prostate cancer cells. *Peer J* 2016; 4: e2445, <https://doi.org/10.7717/peerj.2445>.
 57. Woolbright B.L., Li F., Xie Y., Farhood A., Fickert P., Trauner M., Jaeschke H. Lithocholic acid feeding results in direct hepato-toxicity independent of neutrophil function in mice. *Toxicol Lett* 2014; 228(1): 56–66, <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.04.001>.
 58. Mostarda S., Passeri D., Carotti A., Cerra B., Colliva C., Benicchi T., Macchiarulo A., Pellicciari R., Gioiello A. Synthesis, physicochemical properties, and biological activity of bile acids 3-glucuronides: novel insights into bile acid signalling and detoxification. *Eur J Med Chem* 2018; 144: 349–358, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.034>.
 59. Lee R.H., Ouzounian J.G., Goodwin T.M., Incerpi M.H., Miller D.A., Zhang K., Caulfield M.P., Reitz R., Stanczyk F.Z. Bile acid concentration reference ranges in a pregnant Latina population. *Am J Perinatol* 2013; 30(5): 389–393, <https://doi.org/10.1055/s-0032-1326982>.
 60. Humbert L., Maubert M.A., Wolf C., Duboc H., Mahé M., Farabos D., Seksik P., Mallet J.M., Trugnan G., Masliah J., Rainteau D. Bile acid profiling in human biological samples: comparison of extraction procedures and application to normal and cholestatic patients. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2012; 899: 135–145, <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2012.05.015>.
 61. Schmid A., Neumann H., Karrasch T., Liebisch G., Schäffler A. Bile acid metabolome after an oral lipid tolerance test by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *PLoS One* 2016; 11(2): e0148869, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148869>.
 62. Shah R., John S. Cholestatic jaundice (cholestasis, cholestatic hepatitis). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
 63. Horvatits T., Drolz A., Rutter K., Roedl K., Langouche L., Van den Berghe G., Fauler G., Meyer B., Hülsmann M., Heinz G., Trauner M., Fuhrmann V. Circulating bile acids predict outcome in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2017; 7(1): 48, <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0272-7>.
 64. Li T., Chiang J.Y. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. *Pharmacol Rev* 2014; 66(4): 948–983, <https://doi.org/10.1124/pr.113.008201>.
 65. Mosińska P., Szczepaniak A., Fichna J. Bile acids and FXR in functional gastrointestinal disorders. *Dig Liver Dis* 2018; 50(8): 795–803, <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.05.016>.
 66. Zhou H., Hylemon P.B. Bile acids are nutrient signaling hormones. *Steroids* 2014; 86: 62–68, <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.04.016>.
 67. Dawson P.A., Karpen S.J. Intestinal transport and metabolism of bile acids. *J Lipid Res* 2015; 56(6): 1085–1099, <https://doi.org/10.1194/jlr.R054114>.
 68. Hofmann A.F., Hagey L.R. Key discoveries in bile acid chemistry and biology and their clinical applications: history of the last eight decades. *J Lipid Res* 2014; 55(8): 1553–1595, <https://doi.org/10.1194/jlr.R049437>.
 69. Strohmeier A., Först G., Tauber P., Schubert R. Membrane/water partition coefficients of bile salts determined

using laurdan as a fluorescent probe. *Biophys J* 2016; 111(8): 1714–1723, <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2016.08.040>.

70. Kliewer S.A., Mangelsdorf D.J. Bile acids as hormones: the FXR-FGF15/19 pathway. *Dig Dis* 2015; 33(3): 327–331, <https://doi.org/10.1159/000371670>.

71. Ye L., Jiang Y., Zuo X. Farnesoid-X-receptor expression in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension and right heart failure. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 467(1): 164–170, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.09.067>.

72. Ding L., Yang L., Wang Z., Huang W. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. *Acta Pharm Sin B* 2015; 5(2): 135–144, <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.01.004>.

73. Han C.Y. Update on FXR biology: promising therapeutic target? *Int J Mol Sci* 2018; 19(7): 2069, <https://doi.org/10.3390/ijms19072069>.

74. De Magalhaes Filho C.D., Downes M., Evans R.M. Farnesoid X receptor an emerging target to combat obesity. *Dig Dis* 2017; 35(3): 185–190, <https://doi.org/10.1159/000450909>.

75. Parséus A., Sommer N., Sommer F., Caesar R., Molinaro A., Ståhlman M., Greiner T.U., Perkins R., Bäckhed F. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor. *Gut* 2015; 66(3): 429–437, <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310283>.

76. Jiang C., Xie C., Lv Y., Li J., Krausz K.W., Shi J., Brocker C.N., Desai D., Amin S.G., Bisson W.H., Liu Y., Gavrilova O., Patterson A.D., Gonzalez F.J. Intestine-selective farnesoid X receptor inhibition improves obesity-related metabolic dysfunction. *Nat Commun* 2015; 6: 10166, <https://doi.org/10.1038/ncomms10166>.

77. Wang H., He Q., Wang G., Xu X., Hao H. FXR modulators for enterohepatic and metabolic diseases. *Expert Opin Ther Pat* 2018; 28(11): 765–782, <https://doi.org/10.1080/13543776.2018.1527906>.

78. Moris D., Giaginis C., Tsourouflis G., Theocharis S. Farnesoid-X receptor (FXR) as a promising pharmaceutical target in atherosclerosis. *Curr Med Chem* 2017; 24(11): 1147–1157, <https://doi.org/10.2174/0929867324666170124151940>.

79. Xia Y., Zhang F., Zhao S., Li Y., Chen X., Gao E., Xu X., Xiong Z., Zhang X., Zhang J., Zhao H., Wang W., Wang H., Guo Y., Liu Y., Li C., Wang S., Zhang L., Yan W., Tao L. Adiponectin determines farnesoid X receptor agonism-mediated cardioprotection against post-infarction remodelling and dysfunction. *Cardiovasc Res* 2018; 114(10): 1335–1349, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy093>.

80. Jin L., Wang R., Zhu Y., Zheng W., Han Y., Guo F., Ye F.B., Li Y. Selective targeting of nuclear receptor FXR by avermectin analogues with therapeutic effects on nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2015; 5: 17288, <https://doi.org/10.1038/srep17288>.

81. Williamson C., Poston L. *Impact of FXR and TGR5 agonists on metabolic syndrome arising from early life exposure to bile acids*. King's College London Health Schools Studentships; 2015.

82. Chávez-Talavera O., Tailleux A., Lefebvre P., Staels B. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol* 2017; 152(7): 1679–1694.e3, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.055>.

83. Боголюбова А.В., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е., Шварц А.М., Белоусов П.В. Фарнезоидный рецептор (FXR) как потенциальная терапевтическая мишень при неалко-

гольной жировой болезни печени и ассоциированных заболеваний. *Сахарный диабет* 2017; 20(6): 449–453.

Vogolyubova A.V., Mayorov A.Y., Mishina E.E., Shwartz A.M., Belousov P.V. Farnesoid X receptor (FXR) as a potential therapeutic target in nonalcoholic fatty liver disease and associated syndromes. *Saharnyy diabet* 2017; 20(6): 449–453.

84. Takeda S., Kadowaki S., Haga T., Takaesu H., Mitaku S. Identification of G protein-coupled receptor genes from the human genome sequence. *FEBS Lett* 2002; 520(1–3): 97–101, [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(02\)02775-8](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(02)02775-8).

85. Keitel V., Stindt J., Häussinger D. Bile acid-activated receptors: GPBAR1 (TGR5) and other G protein-coupled receptors. *Handb Exp Pharmacol* 2019; 256: 19–49, https://doi.org/10.1007/164_2019_230.

86. Svensson P.A., Olsson M., Andersson-Assarsson J.C., Taube M., Pereira M.J., Froguel P., Jacobson P. The TGR5 gene is expressed in human subcutaneous adipose tissue and is associated with obesity, weight loss and resting metabolic rate. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 433(4): 563–566, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.03.031>.

87. Li T., Chiang J.Y.L. Bile acids as metabolic regulators. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31(2): 159–165, <https://doi.org/10.1097/MOG.000000000000156>.

88. Duboc H., Taché Y., Hofmann A.F. The bile acid TGR5 membrane receptor: from basic research to clinical application. *Dig Liver Dis* 2015; 46(4): 302–312, <https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.10.021>.

89. Deutschmann K., Reich M., Klindt C., Dröge C., Spomer L., Häussinger D., Keitel V. Bile acid receptors in the biliary tree: TGR5 in physiology and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864(4 Pt B): 1319–1325, <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.08.021>.

90. Chen X., Yan L., Guo Z., Chen Y., Li M., Huang C., Chen Z., Meng X. Chenodeoxycholic acid attenuates high-fat diet-induced obesity and hyperglycemia via the G protein-coupled bile acid receptor 1 and proliferator-activated receptor γ pathway. *Exp Ther Med* 2017; 14(6): 5305–5312, <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5232>.

91. Su J., Zhang Q., Qi H., Wu L., Li Y., Yu D., Huang W., Chen W.D., Wang Y.D. The G-protein-coupled bile acid receptor Gpbar1 (TGR5) protects against renal inflammation and renal cancer cell proliferation and migration through antagonizing NF- κ B and STAT3-signaling pathways. *Oncotarget* 2017; 8(33): 54378–54387, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17533>.

92. Guo C., Chen W.D., Wang W.D. TGR5, not only a metabolic regulator. *Front Physiol* 2016; 7: 646, <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00646>.

93. Agarwal S., Patil A., Aware U., Deshmukh P., Darji B., Sasane S., Sairam K.V., Priyadarsiny P., Giri P., Patel H., Giri S., Jain M., Desai R.C. Discovery of a potent and orally efficacious TGR5 receptor agonist. *ACS Med Chem Lett* 2016; 7(1): 51–55, <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.5b00323>.

94. Chen Z., Ning M., Zou O., Cao H., Ye Y., Leng Y., Shen J. Discovery and structure–activity relationship study of 4-phenoxythiazol-5-carboxamides as highly potent TGR5 agonists. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2016; 64(4): 326–339, <https://doi.org/10.1248/cpb.c15-00905>.

95. Park E.J., Ahn Y.G., Jung S.H., Bang H.J., Kim M., Hong D.J., Kim J., Suh K.H., Kim Y.J., Kim D., Kim E.Y., Lee K., Min K.H. Discovery of novel pyrimidine and malonamide derivatives as TGR5 agonists. *Bioorg Med*

- Chem Lett* 2014; 24(17): 4271–4275, <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.07.026>.
96. Wang X.X., Wang D., Luo Y., Myakala K., Dobrinskikh E., Rosenberg A.Z., Levi J., Kopp J.B., Field A., Hill A., Lucia S., Qiu L., Jiang T., Peng Y., Orlicky D., Garcia G., Herman-Edelstein M., D'Agati V., Henriksen K., Adorini L., Pruzanski M., Xie C., Krausz K.W., Gonzalez F.J., Ranjit S., Dvornikov A., Gratton E., Levi M. FXR/TGR5 dual agonist prevents progression of nephropathy in diabetes and obesity. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(1): 118–137, <https://doi.org/10.1681/asn.2017020222>.
97. Hodge R.G., Nunez D.J. Therapeutic potential of Takeda-G-protein-receptor-5 (TGR5) agonists. Hope or hype? *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(5): 439–443, <https://doi.org/10.1111/dom.12636>.
98. Brighton C.A., Rievaj J., Kuhre R.E., Glass L.L., Schoonjans K., Holst J.J., Gribble F.M., Reimann F. Bile acids trigger GLP-1 release predominantly by accessing basolaterally located G protein-coupled bile acid receptors. *Endocrinology* 2015; 156(11): 3961–3970, <https://doi.org/10.1210/en.2015-1321>.
99. Trabelsi M.S., Daoudi M., Prawitt J., Ducastel S., Touche V., Sayin S.I., Perino A., Brighton C.A., Sebti Y., Kluza J., Briand O., Dehondt H., Vallez E., Dorchies E., Baud G., Spinelli V., Hennuyer N., Caron S., Bantubungi K., Caiazza R., Reimann F., Marchetti P., Lefebvre P., Bäckhed F., Gribble F.M., Schoonjans K., Pattou F., Tailleux A., Staels B., Lestavel S. Farnesoid X receptor inhibits glucagon-like peptide-1 production by enteroendocrine L cells. *Nat Commun* 2015; 6: 7629, <https://doi.org/10.1038/ncomms8629>.
100. Ikura T., Ito N. Crystal structure of the vitamin D receptor ligand-binding domain with lithocholic acids. *Vitam Horm* 2016; 100: 117–136, <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2015.10.004>.
101. Schaap F.G., Trauner M., Jansen P.L. Bile acid receptors as targets for drug development. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11(1): 55–67, <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.151>.
102. Chai S.C., Cherian M.T., Wang Y.M., Chen T. Small-molecule modulators of PXR and CAR. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1859(9): 1141–1154, <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2016.02.013>.
103. McMahon M., Ding S., Jimenez L.A., Terranova R., Gerard M.A., Vitobello A., Moggs J., Henderson C.J., Wolf C.R. Constitutive androstane receptor 1 is constitutively bound to chromatin and 'primed' for transactivation in hepatocytes. *Mol Pharmacol* 2019; 95(1): 97–105, <https://doi.org/10.1124/mol.118.113555>.
104. Mackowiak B., Hodge J., Stern S., Wang H. The roles of xenobiotic receptors: beyond chemical disposition. *Drug Metab Dispos* 2018; 46(9): 1361–1371, <https://doi.org/10.1124/dmd.118.081042>.
105. Lickteig A.G., Csanaky I.L., Pratt-Hyatt M., Klaassen C.D. Activation of constitutive androstane receptor (CAR) in mice results in maintained biliary excretion of bile acids despite a marked decrease of bile acids in liver. *Toxicol Sci* 2016; 151(2): 403–418, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw054>.
106. Carazo A., Hyrsova L., Dusek J., Chodounska H., Horvatova A., Berka K., Bazgier V., Gan-Schreier H., Chamulitrat W., Kudova E., Pavek P. Acetylated deoxycholic (DCA) and cholic (CA) acids are potent ligands of pregnane X (PXR) receptor. *Toxicol Lett* 2017; 265: 86–96, <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.11.013>.
107. Ali A.H., Carey E.J., Lindor K.D. Recent advances in the development of farnesoid X receptor agonists. *Ann Transl Med* 2015; 3(1): 5, <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.12.06>.
108. Vitek L., Haluzik M. The role of bile acids in the metabolic regulations. *J Endocrinol* 2016; 228(3): R85–R96, <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0469>.
109. Das M., Du Y., Mortensen J.S., Bae H.E., Byrne B., Loland C.J., Kobilka B.K., Chae P.S. An engineered lithocholate-based facial amphiphile stabilizes membrane proteins: assessing the impact of detergent customizability on protein stability. *Chemistry* 2018; 24(39): 9860–9868, <https://doi.org/10.1002/chem.201801141>.
110. Liaset B., Hao O., Jørgensen H., Hallenborg P., Du Z.Y., Ma T., Marschall H.U., Kruhøffer M., Li R., Li Q., Yde C.C., Criales G., Bertram H.C., Mellgren G., Ofjord E.S., Lock E.J., Espe M., Frøyland L., Madsen L., Kristiansen K. Nutritional regulation of bile acid metabolism is associated with improved pathological characteristics of the metabolic syndrome. *J Biol Chem* 2011; 286(32): 28382–28395, <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.234732>.
111. Ziętak M., Kozak L.P. Bile acids induce uncoupling protein 1-dependent thermogenesis and stimulate energy expenditure at thermoneutrality in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; 310(5): E346–E354, <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00485.2015>.
112. Heeren J., Scheja L. Brown adipose tissue and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2018; 29(3): 180–185, <https://doi.org/10.1097/mol.0000000000000504>.
113. Hanatani S., Motoshima H., Takaki Y., Kawasaki S., Igata M., Matsumura T., Kondo T., Senokuchi T., Ishii N., Kawashima J., Kukidome D., Shimoda S., Nishikawa T., Araki E. Acetate alters expression of genes involved in beige adipogenesis in 3T3-L1 cells and obese KK-Ay mice. *J Clin Biochem Nutr* 2016; 59(3): 207–214, <https://doi.org/10.3164/jcfn.16-23>.
114. Santos R.S., Frank A.P., Fátima L.A., Palmer B.F., Öz O.K., Clegg D.J. Activation of estrogen receptor alpha induces beiging of adipocytes. *Mol Metab* 2018; 18: 51–59, <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.09.002>.
115. Velazquez-Villegas L.A., Perino A., Lemos V., Ziętak M., Nomura M., Pols T.W.H., Schoonjans K. TGR5 signalling promotes mitochondrial fission and beige remodelling of white adipose tissue. *Nat Commun* 2018; 9(1): 245, <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02068-0>.
116. Scheja L., Heeren J. Metabolic interplay between white, beige, brown adipocytes and the liver. *J Hepatol* 2016; 64(5): 1176–1186, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.025>.
117. Worthmann A., John C., Rühlemann M.C., Baguhl M., Heinsen F.A., Schaltenberg N., Heine M., Schlein C., Evangelakos I., Mineo C., Fischer M., Dandri M., Kremoser C., Scheja L., Franke A., Shaul P.W., Heeren J. Cold-induced conversion of cholesterol to bile acids in mice shapes the gut microbiome and promotes adaptive thermogenesis. *Nat Med* 2017; 23(7): 839–849, <https://doi.org/10.1038/nm.4357>.
118. Ziętak M., Kovatcheva-Datchary P., Markiewicz L.H., Ståhlman M., Kozak L.P., Bäckhed F. Altered microbiota contributes to reduced diet-induced obesity upon cold exposure. *Cell Metab* 2016; 23(6): 1216–1223, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.001>.
119. Ramadan W., Marsili A., Larsen P.R., Zavacki A.M., Silva J.E. Type-2 iodothyronine 5'-deiodinase (D2) in skeletal

muscle of C57Bl/6 mice. II. Evidence for a role of D2 in the hypermetabolism of thyroid hormone receptor alpha-deficient mice. *Endocrinol* 2011; 152(8): 3093–3102, <https://doi.org/10.1210/en.2011-0139>.

120. Broeders E.P., Nascimento E.B., Havekes B., Brans B., Roumans K.H., Tailleux A., Schaart G., Kouach M., Charton J., Deprez B., Bouvy N.D., Mottaghy F., Staels B., van Marken Lichtenbelt W.D., Schrauwen P. The bile acid chenodeoxycholic acid increases human brown adipose tissue activity. *Cell Metab* 2015; 22(3): 418–426, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.002>.

121. Teodoro J.S., Rolo A.P., Jarak I., Palmeira C.M., Carvalho R.A. The bile acid chenodeoxycholic acid directly modulates metabolic pathways in white adipose tissue in vitro: insight into how bile acids decrease obesity. *NMR Biomed* 2016; 29(10): 1391–1402, <https://doi.org/10.1002/nbm.3583>.

122. Yang Q., Vijayakumar A., Kahn B.B. Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018; 19(10): 654–672, <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0044-8>.

123. Ma H., Patti M.E. Bile acids, obesity, and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28(4): 573–583, <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.004>.

124. Kaneko M., Imaizumi K., Saito A., Kanemoto S., Asada R., Matsuhisa K., Ohtake Y. ER stress and disease: toward prevention and treatment. *Biol Pharm Bull* 2017; 40(9): 1337–1343, <https://doi.org/10.1248/bpb.b17-00342>.

125. Zhu C., Fuchs C.D., Halilbasic E., Trauner M. Bile acids in regulation of inflammation and immunity: friend or foe? *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(4 Suppl 98): 25–31.

126. Lajczak N.K., Saint-Criq V., O'Dwyer A.M., Perino A., Adorini L., Schoonjans K., Keely S.J. Bile acids, deoxycholic acid, and ursodeoxycholic acid differentially regulate human β -defensin-1 and-2 secretion by colonic epithelial cells. *FASEB J* 2017; 31(9): 3848–3857, <https://doi.org/10.1096/fj.201601365R>.

127. Jiang X., Lian M., Li Y., Zhang W., Wang Q., Wei Y., Zhang J., Chen W., Xiao X., Miao Q., Bian Z., Qiu D., Fang J., Ansari A.A., Leung P.S.C., Coppel R.L., Tang R., Gershwin M.E., Ma X. The immunobiology of mucosal-associated invariant T cell (MAIT) function in primary biliary cholangitis: regulation by cholic acid induced Interleukin-7. *J Autoimmun* 2018; 90: 64–75, <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.01.007>.

128. O'Dwyer A.M., Lajczak N.K., Keyes J.A., Ward J.B., Greene C.M., Keely S.J. Ursodeoxycholic acid inhibits TNF α -induced IL-8 release from monocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 311(2): G334–G341, <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00406.2015>.

129. Chiang J.Y. Bile acid metabolism and signaling. *Compr Physiol* 2013; 3(3): 1191–1212, <https://doi.org/10.1002/cphy.c120023>.

130. Wammers M., Schupp A.K., Bode J.G., Ehling C., Wolf S., Deenen R., Köhrer K., Häussinger D., Graf D. Reprogramming of pro-inflammatory human macrophages to

an anti-inflammatory phenotype by bile acids. *Sci Rep* 2018; 8(1): 255, <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18305-x>.

131. Sipka S., Bruckner G. The immunomodulatory role of bile acids. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 165(1): 1–8, <https://doi.org/10.1159/000366100>.

132. Chong E.S. A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action. *World J Microbiol Biotechnol* 2014; 30(2): 351–374, <https://doi.org/10.1007/s11274-013-1499-6>.

133. Massafra V., van Mil S.W.C. Farnesoid X receptor: a “homeostat” for hepatic nutrient metabolism. *Biochim Diophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864(1): 45–59, <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.10.003>.

134. Zhu Y., Liu H., Zhang M., Guo G.L. Fatty liver diseases, bile acids, and FXR. *Acta Pharm Sin B* 2016; 6(5): 409–412, <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.008>.

135. Ferrebee C.B., Dawson P.A. Metabolic effects of intestinal absorption and enterohepatic cycling of bile acids. *Acta Pharm Sin B* 2015; 5(2): 129–134, <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.01.001>.

136. Feingold K.R. Cholesterol lowering drugs. In: *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020.

137. Mueller M., Thorell A., Claudel T., Jha P., Koefeler H., Lackner C., Hoessel B., Fauler G., Stojakovic T., Einarsson C., Marschall H.U., Trauner M. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J Hepatol* 2015; 62(6): 1398–1404, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.034>.

138. Saltiel A.R. New therapeutic approaches for the treatment of obesity. *Sci Transl Med* 2016; 8(323): 323rv2, <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad1811>.

139. Donkers J.M., Roscam Abbing R.L.P., van de Graaf S.F.J. Developments in bile salt based therapies: a critical overview. *Biochem Pharmacol* 2019; 161: 1–13, <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.12.018>.

140. Zafrir B., Jain M. Lipid-lowering therapies, glucose control and incident diabetes: evidence, mechanisms and clinical implications. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014; 28(4): 361–377, <https://doi.org/10.1007/s10557-014-6534-9>.

141. Mazidi M., Rezaie P., Karimi E., Kengne A.P. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2017; 227: 850–857, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.011>.

142. Hansen M., Scheltema M.J., Sonne D.P., Hansen J.S., Sperling M., Rehfeld J.F., Holst J.J., Vilsbøll T., Knop F.K. Effect of chenodeoxycholic acid and the bile acid sequestrant colesevelam on glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(6): 571–580, <https://doi.org/10.1111/dom.12648>.

143. Sedgeman L.R., Beysen C., Allen R.M., Ramirez Solano M.A., Turner S.M., Vickers K.C. Intestinal bile acid sequestration improves glucose control by stimulating hepatic miR-182-5p in type 2 diabetes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; 315(5): G810–G823, <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00238.2018>.