МЕМБРАННЫЙ РЕЦЕПТОР ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ TGR5 – НОВАЯ МИШЕНЬ В ИЗУЧЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

О. М. Драпкина *, Е.И. Фомичева

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

TGR5 представляют собой G-белок-связанные мембранные рецепторы желчных кислот, широко экспрессируемые в тканях животных и человека. Именно тканевая локализация TGR5 определяет биологические эффекты активации этих рецепторов. Настоящий обзор посвящен роли TGR5 в качестве новой фармакологической мишени при лечении больных с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, ожирением, атеросклерозом, заболеваниями печени и онкологическими процессами.

Ключевые слова: TGR5, желчные кислоты, метаболические расстройства, ожирение, воспаление, канцерогенез.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):344-350

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-344-350>

Membrane bile acid receptor TGR5 – a new target in the study of metabolic, inflammatory and neoplastic diseases

O.M. Drapkina*, E.I. Fomicheva

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

TGR5 are G-protein-linked, membrane bile acids receptors that widely express in tissues of animals and humans. Namely tissue localization of TGR5 determines biological effects of activation of these receptors. This review focuses on the role of TGR5 as a new pharmacological target for the treatment of patients with metabolic syndrome, diabetes, obesity, atherosclerosis, liver disease and cancer processes.

Keywords: TGR5, bile acids, metabolic disorders, obesity, inflammation, carcinogenesis.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):344-350

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-344-350>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drapkina@bk.ru

Введение

История применения желчных кислот (ЖК) в лечебных целях насчитывает не одно столетие. Задолго до эры доказательной медицины эти вещества нашли широкое применение в китайской медицине, где желчь медведей и панд использовалась в качестве жаропонижающего, противовоспалительного и литолитического средства.

Длительное время желчные кислоты рассматривались лишь как вещества, которые регулируют процесс пищеварения, участвуя в переваривании и абсорбции пищевых жиров и жирорастворимых витаминов. Однако более углубленное изучение физиологических механизмов действия позволило им выйти за рамки просто поверхностно-активных веществ.

Структурное и функциональное разнообразие содержащихся в животном организме ЖК позволяет им участвовать не только в процессах переваривания и всасывания пищевых жиров, но и проявлять гормоноподобные эффекты, связанные с активацией мембранных и ядерных рецепторов.

Новая эра в изучении эффектов желчных кислот

Роль желчных кислот вышла далеко за рамки поверхностно-активных веществ пищеварительного тракта после открытия в 1999 г. ядерных фарнезоидных X-рецепторов (FXR), естественными лигандами которых явились желчные кислоты. Дальнейшее изучение роли желчных кислот позволило получить более чем неожиданные результаты. Так, было установлено что желчные кислоты, связываясь с FXR, играют роль «метаболических интеграторов» в контроле уровня жиров и глюкозы, а также регулируют энергетический метаболизм, модулируя генную экспрессию. Через три года после открытия FXR, Maruyama и др. описали G-белковый рецептор клеточной мембраны (GPCR), который также активировался с помощью ЖК. Этот рецептор получил название мембранного рецептора желчных кислот (M-BAR) [1], или TGR5 [2], он же GP-BAR1 [3, 4].

Maruyama и др. [1] клонировали TGR5 в человеческих эмбриональных почечных клетках 293 (HEK 293) и охарактеризовали различную аффинность

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, первый зам. директора по научной и лечебной работе ГНИЦ ПМ

Фомичева Екатерина Игоревна – клиническийординатор ГНИЦ ПМ

отдельных желчных кислот к этим рецепторам. Полученные данные были подтверждены исследованиями клеток яичника китайского хомячка (CHO), трансформированными с геном-репортером, ответственным за синтез циклического аденозин монофосфата (цАМФ) и люциферазы [2]. Среди тысяч исследованных соединений только желчные кислоты вызвали определенную активацию люциферазы за счет увеличения синтеза цАМФ.

Используя базу данных GenBank, Maruyama и Kawata определили последовательность аминокислот, кодирующую ген TGR5 [1, 2]. Последовательность содержит 993 пары оснований, кодирующих белок из 330 аминокислот. У человека ген TGR5 локализуется на хромосоме 2q35, и последовательность комплементарной ДНК практически полностью гомологична (>80%) таковой у коров, кроликов и некоторых видов грызунов, что показывает высокую структурную консервативность среди млекопитающих [2].

Кристаллическая модель рецептора в настоящее время еще не представлена, однако в 2010 г. была представлена 3D модель структуры связывающего домена TGR5 (рис. 1). Рецептор включает семь трансмембранных спиралей, три внеклеточные петли, способствующие связыванию лиганда, и три внут-

риклеточные петли, участвующие в опосредованной передаче сигнала внутрь клетки по течению сигнальных молекул [5].

Исследования по картированию экспрессии гена TGR5 показали широкое распределение рецепторов в тканях животных и человека (табл. 1), в том числе в висцеральных органах [3, 6], головном и спинном мозге [3, 6, 7, 8], клетках эндокринных желез, адипоцитах, а также иммунных органах, таких как селезенка и лимфатические узлы [2]. Кроме того, экспрессия гена TGR5 обнаружена в ганглиях нервной системы желудочно-кишечного тракта мышей [9].

Как упоминалось ранее, желчные кислоты являются лигандами для TGR5, но обладают далеко не одинаковым сродством к данному виду рецепторов. Так, конъюгация желчных кислот с глицином имеет низкое влияние на их TGR5 – агонистическую активность, а конъюгация с таурином существенно ее повышает. Основываясь на определении внутриклеточного уровня цАМФ, установлена последовательность желчных кислот в соответствии с их потенциалом аффинности к TGR5: литохолевая кислота>дезоксихолевая кислота>хенодезоксихолевая кислота>холевая кислота [1, 2]. А вот данных о наличии селективных антагонистов TGR5 пока нет.

Внутриклеточный каскад реакций, запускаемый активацией TGR5, коротко можно описать следующим образом. При связывании желчных кислот с TGR5 происходит формирование комплекса лиганд-белок и высвобождение субъединицы G-альфа, активирующей аденилатциклазу, которая в свою очередь увеличивает синтез цАМФ [10].

Обращаясь к данным о широком распространении TGR5, интересно отметить, что целенаправленное разрушение TGR5 в штамме лабораторных мышей C57BL/6 не приводит к нарушению органогенеза и снижению фертильности [3, 6]. В то же время в печени увеличивается экспрессия цитохромов и белков, вовлеченных в синтез и транспорт желчных кислот, однако концентрация желчных кислот в крови не повышается, что наталкивает на мысль о наличии других гомеостатических механизмов у TGR5-негативных мышей [3, 6]. С другой стороны, TGR5-негативные мыши имеют нарушение архитектоники эпителиоцитов кишечника, что приводит к значительному увеличению кишечной проницаемости, связанной с избыточной экспрессией основных белков плотных контактов в эпителиальных клетках ободочной кишки [11]. Также примечательными являются данные о гендерных различиях, связанных с регуляцией метаболических процессов через TGR5. Так отмечается значительное повышение массы тела при высокожировой диете у женских особей, TGR5-негативных [6, 12].

Figure 1. 3D structure of TGR5

Рисунок 1. 3D модель структуры связывающего домена TGR5 рецептора

Table 1. Comparison of TGR5 mRNA expression in human tissues [adapted from 2]

Таблица 1. Сравнение экспрессии мРНК TGR5 в тканях человека [адаптировано по 2].

Ткань/орган	Экспрессия мРНК TGR5 (Копий $\times 10^{-2}$ /нг поли(А) ⁺ РНК)	Ткань/орган	Экспрессия мРНК TGR5 (Копий $\times 10^{-2}$ /нг поли(А) ⁺ РНК)
Плацента	14,6	Сердце	1,8
Селезенка	13	Трахея	1,8
Легкие	7,2	Лимфатические узлы	1,6
Желудок	5,2	Яички/яичники	1,4
Молочные железы	5,2	Простата	1,0
Печень плода	5,0	Спинной мозг	0,8
Печень	4,2	Поджелудочная железа	0,8
Тонкая кишка	4,2	Диафрагма	0,8
Жировая ткань	4,2	Гиппокамп	0,6
Матка	4,2	Слюнные железы	0,6
Костный мозг	3,2	Скелетные мышцы	0,6
Почки плода	2,6	Головной мозг	0,4
Почки	2,4	Мозжечок	0,4
Гипофиз	2,2	Гипоталамус	0,4
Надпочечники	2,2	Тимус	0,4
Прямая кишка	2,0	Мозг плода	0,4

Биологические эффекты активации TGR5 и перспективы их изучения

Биологическая роль активации TGR5 включает в себя большой спектр эффектов, среди которых можно выделить противовоспалительный, антиатерогенный, метаболический, антисклерозирующий эффекты, а также участие в процессах канцерогенеза, пролиферации и апоптоза, регуляции моторики желудочно-кишечного тракта.

Противовоспалительный эффект

В качестве материала для изучения противовоспалительных эффектов активации TGR5 использовались моноциты человека [2]. Установлено, что TGR5 экспрессируются на моноцитах в начальной стадии их дифференцировки в дендритные клетки, которые выступают в роли регуляторов приобретенного и врожденного иммунитета [16]. Полученные данные указывают на то, что TGR5 принимают участие в осуществлении ранее известного иммуносупрессивного действия желчных кислот на клетки иммунной системы [13].

Кроме того, известно, что в ответ на стимуляцию липополисахаридом (ЛПС) клетки Купфера синтезируют ряд провоспалительных цитокинов [14]. Абсолютно противоположный эффект, заключающийся в снижении уровня таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1 альфа (ИЛ-1 α), ИЛ-1 β , ИЛ-6 и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), наблюдается при активации TGR5 той же локализации. Важно также отметить, что синтез провоспалительных цитокинов в от-

вет на стимуляцию ЛПС выше в макрофагах TGR5-негативных мышей, чем у TGR5-позитивных, что подтверждает роль активации TGR5 в снижении воспалительного ответа на грамотрицательные бактерии [15].

Активное участие в развитии воспалительных процессов также принимают TGR5, локализованные в желудочно-кишечном тракте. Как уже упоминалось, TGR5-негативные мыши имеют аномальную морфологию эпителия толстой кишки с измененной молекулярной архитектурой эпителиальных плотных контактов, что приводит к увеличению проницаемости стенки кишечника и повышению риска развития тяжелого колита.

В то же время Cipriani и др. в своих наблюдениях показали, что экспрессия TGR5 увеличивается в ответ на воспаление у биологических моделей с колитом и у пациентов с болезнью Крона [11].

Таким образом, имеется два независимых механизма участия TGR5 в воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Первый из них заключается в органической несостоятельности эпителиальных контактов и представляет собой первопричину ВЗК. А второй, напротив, является следствием воспалительных реакций и проявляется увеличением экспрессии этих рецепторов, что может играть диагностический интерес при ВЗК.

Антиатерогенный эффект

Образование атеросклеротических бляшек связано с местной воспалительной реакцией и ремоделированием сосудов, что вызвано отложением липидов плаз-

мы в интима артерий. Состав атеросклеротической бляшки зависит от тесного взаимодействия между эндотелием и моноцитами. Выделяя провоспалительные факторы, эндотелий индуцирует дифференцировку моноцитов в макрофаги, тем самым облегчая накопление липидов в цитоплазме макрофагов и приводя к формированию пенистых макрофагов – основных участников процесса атерогенеза. Антиатеросклеротическое действие активации TGR5 в первую очередь проявляется уменьшением величины атеросклеротических бляшек. Во-первых, это обусловлено уменьшением количества эндотелиальных макрофагов, а во-вторых, снижением активности воспалительного процесса внутри самой атеросклеротической бляшки [15]. Примечательно, что более выраженное влияние на процесс формирования атеросклеротических изменений при активации TGR5 отмечается у TGR5-позитивных мышей, лишенных рецепторов к липопротеинам низкой плотности (LDLR-негативные мыши), в то время как у мышей LDLR/TGR5-негативных этот эффект менее заметен [15]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях на эндотелиальных клетках активация TGR5 увеличивает производство оксида азота (NO), который является одной из ключевых антиатерогенных молекул [17].

Также имеются интересные данные экспериментальных исследований о различии профиля желчных кислот в сыворотке крови у больных с коронарным атеросклерозом и без него. Так, при атеросклеротическом поражении отмечается снижение концентрации литохолевой кислоты (ЛХК), одного из наиболее мощных активаторов TGR5. Вполне возможно, что недостаток ЛХК может уменьшать противовоспалительную TGR5-сигнализацию на макрофаги. Однако данная концепция требует дальнейшего изучения [18].

Метаболические эффекты

Имеющиеся в настоящее время данные указывают на агонизм желчных кислот по отношению к TGR5 в качестве ключевого регулятора основного обмена [24, 25].

Watanabe и др. в наблюдениях на мышах установили, что активация TGR5 увеличивает расход энергии и потребление кислорода, тем самым предотвращая ожирение и снижая резистентность к инсулину [19]. В адипоцитах бурой жировой ткани и миоцитах скелетных мышц, желчные кислоты, взаимодействуя с TGR5, активируют фермент йодтиронин дейодиназу 2 типа, которая участвует в превращении неактивной формы Т4 (тиронина) в активную – Т3 (трийодтиронин), основной регулятор клеточного основного обмена [19].

Экспериментальные исследования также указывают на TGR5 в качестве мишени для лечения сахарного диабета. Стимуляция TGR5 индуцирует секрецию глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) энтерохромфинными клетками кишечника, в ответ на что уве-

личивается выработка инсулина бета-клетками поджелудочной железы [20]. Подтверждением тому стало клиническое исследование на здоровых добровольцах, которым в форме ректальных клизм вводили таурохолат натрия (агонист TGR5), что приводило к быстрому увеличению концентрации циркулирующего ГПП-1 [21, 22]. Другой агонист TGR5 – олеаноловая кислота – повышает толерантность к глюкозе у мышей с ожирением и сахарным диабетом [23].

Таким образом, воздействие на TGR5 различной локализации активирует ряд механизмов гомеостаза энергетического обмена. В первую очередь, это позволяет корректировать метаболизм глюкозы и открывает новые перспективы в лечении сахарного диабета и ожирения.

Канцерогенез, апоптоз и пролиферация

Хорошо известно, что желчные кислоты принимают участие в процессе канцерогенеза толстой кишки [26, 27]. В то же время при развитии дуоденогастрального рефлюкса, желчные кислоты, попадая в желудок и пищевод, увеличивают риск возникновения карциномы пищевода и желудка [24, 28–30]. Активация TGR5 способна индуцировать метаплазию эпителия, выявляемую при таком предраковом процессе, как пищевод Барретта [28, 31]. Недавнее клиническое исследование по изучению выживаемости пациентов с аденокарциномой желудка, проанализированное с помощью кривых Каплана-Мейера, показало, что чем больше иммунореактивность TGR5 в биоптатах аденокарциномы, тем хуже выживаемость [32]. Приведенные данные свидетельствуют о негативном влиянии TGR5 – опосредованных механизмов на процессы канцерогенеза верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

В то же время активация TGR5, локализованных в гепатобилиарной системе, оказывает противоопухолевое действие в отношении формирования гепатоцеллюлярной карциномы. Этот механизм обусловлен ингибированием транскрипционного фактора STAT 3, регулирующего пути, участвующие в онкогенезе, которые включают прогрессию клеточного цикла опухоли, апоптоз, ангиогенез, метастазирование [33]. Важно также отметить, что у TGR5-негативных мышей гепатоцеллюлярная карцинома встречается чаще, чем у мышей дикого типа. Это также обусловлено процессами STAT 3 фосфорилирования, которое у TGR5-негативных мышей в 2 раза выше. Полученные экспериментальные данные на мышах могут найти отражение и в изучении канцерогенеза человека, так как хроническая активация STAT3-фосфорилирования часто обнаруживается в опухолевых клетках печени человека [34].

Также установлено, что желчные кислоты оказывают антиапоптотическое действие в холангиоцитах [35, 36]. В синусоидальных клетках печени активация TGR5

увеличивает фосфорилирование рецептора апоптоза CD95, тем самым предотвращая CD95-зависимый апоптоз синусоидальных клеток [37, 38].

Дальнейшее изучение протективной роли TGR5 локализованных в гепатобилиарной системе представляет собой перспективное направление по разработке эффективных методов борьбы с развитием аденокарциномы печени.

Моторная функция желудочно-кишечного тракта

Локализация TGR5 на сенсорных и моторных нейронах кишечника, вероятно, указывает на причастность этих рецепторов к регуляции моторной функции кишечника и висцеральной чувствительности. Так, TGR5-негативные мыши имеют увеличенное время кишечного транзита и более склонны к развитию запоров [39]. Исследования *in vivo* показывают, что стимуляция TGR5 индуцирует перистальтику у мышей дикого типа, в то время как в группе TGR5-негативных мышей этот эффект отсутствует. Объяснить это можно увеличением продукции перистальтических передатчиков, а именно – 5-гидрокситриптамина и кальцитонин-ген родственного пептида (CGRP). Эти результаты указывают на физиологическую роль TGR5 в регуляции пропульсивной двигательной функции кишечника. Также важно отметить, что механически индуцированная перистальтика не зависит от удаления TGR5 [40].

Противоположный эффект наблюдается при активации TGR5 гладкомышечных клеток желчного пузыря. Открытие K-АТФазы приводит к гиперполяризации клеточной мембраны, препятствуя сократительной активности, вследствие чего развивается гипотония стенки, что является предрасполагающим фактором для формирования желчных камней [44].

Как было отмечено ранее, у TGR5-негативных мышей имеются микроскопические изменения плотных эпителиальных контактов слизистой ободочной кишки, что приводит к аномальному повышению проницаемости и рассматривается в качестве механизма, участвующего в патогенезе как воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), так и функциональных расстройств, таких как синдром раздраженного кишечника (СРК) [41–43].

Антисклерозирующий и регенераторный эффекты

На сегодняшний день TGR5 не обнаружены непосредственно в гепатоцитах, но найдены в эпителиальных клетках желчных протоков и желчного пузыря, а также на апикальной мембране и ресничках холангиоцитов [45, 46]. Из-за близости секреции и точки приложения желчные кислоты оказывают здесь паракринное

действие [46]. Воздействие на TGR5, локализованные в клетках Купфера и эндотелии синусоидов печени, активирует внутриклеточное фосфорилирование NO-синтазы. Увеличивается синтез NO – мощного вазодилатора, которые приводит к улучшению кровоснабжения печени, а следовательно, повышается регенераторная способность [14, 37]. Генетическое удаление TGR5 приводит к более медленной регенерации печени [47].

Пруритогенный эффект

Хронические холестатические расстройства, крайне тяжело переносятся больными. В первую очередь, это касается пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). Причиной такого зуда является увеличение концентрации желчных кислот в плазме и коже. В исследовании на мышах установлено, что желчные кислоты, взаимодействуя с TGR5 нервных ганглиев задних корешков, приводят к активации гастрин-рилизинг пептид-синтезирующих нейронов, которые и опосредуют развитие зуда. Определенный интерес представляет тот факт, что у мышей со сверхэкспрессией TGR5 развивается спонтанный зуд, в то время как у TGR5-негативных мышей зуд развивается реже, чем у мышей дикого типа после внутрикожных инъекций агонистов TGR5.

Исследования, проведенные среди пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), позволили установить статистически значимую связь между полиморфизмом нуклеотидной последовательности TGR5 у больных с ПСХ и язвенным колитом. Секвенирование гена TGR5 пациентов с ПСХ и последующее клонирование эпителиальных клеточных линий с мутировавшей последовательностью TGR5 позволило Нов и др. определить пять мутаций, способных уменьшить или заблокировать функцию TGR5 [48].

Полученные данные мало значимы для изучения патогенеза ПСХ, однако они могут быть полезными для поиска новых методов лечения мучительного зуда у таких больных.

Заключение

Широкое распространение TGR5 в тканях организма открывает новые перспективы для лечения метаболических нарушений, таких как сахарный диабет 2 типа и ожирение, желудочно-кишечных заболеваний и патологии гепатобилиарной системы. Большой интерес вызывают механизмы антиатеросклеротического действия. Препятствуя развитию атеросклеротических бляшек, а также стабилизируя уже имеющиеся, TGR5 могут стать новой мишенью как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Определенный вклад в профилактику кардиоваскулярных заболеваний могут внести и положи-

тельные метаболические эффекты. В первую очередь это касается участия TGR5 в гомеостазе обмена глюкозы за счет стимуляции выработки инсулина бета-клетками поджелудочной железы, а также снижения инсулинорезистентности периферических тканей. В первую очередь это касается участия TGR5 в гомеостазе обмена глюкозы за счет стимуляции выработки инсулина бета-клетками поджелудочной железы, а также снижения инсулинорезистентности периферических тканей.

Противовоспалительные эффекты могут быть полезны в лечении процессов как инфекционного, так и неинфекционного происхождения.

Все же, несмотря на многочисленные положительные эффекты, активация TGR5 вызывает и негативные эффекты. Прежде всего, это касается вовлеченности этих рецепторов в процессы онкогенеза. Если агонисты TGR5 точно определены, то в отношении антагонистов все еще ведется активный поиск. Молекулы, селективно блокирующие рецепторы определенной локализации, могут стать прорывом в воздействии на канцерогенез в ЖКТ и печени.

В настоящее время наиболее изучены терапевтические эффекты урсодезоксихолиевой кислоты (Урсосан). В первую очередь это связано с тем, что урсодезоксихолиевая кислота является единственной нетоксичной среди желчных кислот, что обусловлено ее гидрофильностью. По возрастанию гидрофобных свойств желчные кислоты располагаются в следующем порядке: урсодезоксихолиевая < тхенодесоксихоле-

вая < дезоксихолиевая < литохолиевая кислоты. Этот порядок отражает токсичность желчных кислот, ведь именно гидрофобные молекулы, проникая в липидные слои мембран клеток и митохондрий, вызывают повреждения клеток, включая апоптоз и некроз. Урсодезоксихолиевая кислота (Урсосан) конкурирует с токсичными желчными кислотами в процессе абсорбции в тонкой кишке и на мембране гепатоцитов, тем самым оказывая защитное действие. Кроме того, недавние исследования подчеркнули роль желчных кислот в качестве сигнальных молекул, которые модулируют их собственный биосинтез и регулируют ряд метаболических путей. Воздействие урсодезоксихолиевой кислоты на эндокринные рецепторы обуславливает нормализацию обмена холестерина, снижение инсулинорезистентности и массы тела, препятствует развитию и прогрессированию атеросклероза, а также предотвращает развитие фиброза и цирроза печени.

В настоящее время требуется дальнейшее исследование эффектов активации и подавления TGR5. Активно ведется поиск искусственно созданных наиболее активных агонистов TGR5.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана PRO.MED.CS Praha a.s., что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article was provided by PRO.MED.CS Praha a.s., but it did not affect own opinion of the authors.

КалайджянReferences / Литература

1. Maruyama T., Miyamoto Y., Nakamura T., et al. Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR). *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002; 298: 714-9.
2. Kawamata Y., Fujii R., Hosoya M., et al. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids. *Journal of Biological Chemistry* 2003; 278: 9435-40.
3. Vassileva G., Golovko A., Markowitz L., et al. Targeted deletion of Gpbar 1 protects mice from cholesterol gallstone formation. *Biochemical Journal* 2006; 398: 423-30.
4. Müssig K., Staiger H., Machicao F., et al. Preliminary report: genetic variation within the GPBAR1 gene is not associated with metabolic traits in white subjects at an increased risk for type 2 diabetes mellitus. *Metabolism - Clinical and Experimental* 2009; 58: 1809-11.
5. Hov J. R., Keitel V., Laerdahl J. K., et al. Mutational characterization of the bile acid receptor TGR5 in primary sclerosing cholangitis. *PLoS ONE* 2010; 5: e12403.
6. Maruyama T., Tanaka K., Suzuki J. et al. Targeted disruption of G protein-coupled bile acid receptor 1 (Gpbar 1/M-Bar) in mice. *Journal of Endocrinology* 2006; 191: 197-205.
7. Keitel V., Görg B., Bidmon H.J., et al. The bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) acts as a neurosteroid receptor in brain. *Glia* 2010; 58: 1794-805.
8. Alemani F., Kwon E., Poole D.P., et al. The TGR5 receptor mediates bile acid-induced itch and analgesia. *Journal of Clinical Investigation* 2013; 123: 1513-30.
9. Poole D.P., Godfrey C., Cattaruzza F., et al. Expression and function of the bile acid receptor GpBAR1 (TGR5) in the murine enteric nervous system. *Neurogastroenterology and Motility* 2010; 22: 814-25.
10. Fiorucci S., Mencarelli A., Palladino G., Cipriani S. Bile-acid-activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid-X-receptor in lipid and glucose disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30: 570-80.
11. Cipriani S., Mencarelli A., Chini M.G., et al. The bile acid receptor GPBAR-1 (TGR5) modulates integrity of intestinal barrier and immune response to experimental colitis. *PLoS ONE* 2011; 6: e25637.
12. Vassileva G., Hu W., Hoos L., et al. Gender-dependent effect of Gpbar 1 genetic deletion on the metabolic profiles of diet-induced obese mice. *Journal of Endocrinology* 2010; 205: 225-32.
13. Calmus Y., Guehot J., Podelvin P., et al. Differential effects of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids on interleukin 1, interleukin 6 and tumor necrosis factor- α production by monocytes. *Hepatology* 1992; 16: 719-23.
14. Keitel V., Donner M., Winandy S., et al. Expression and function of the bile acid receptor TGR5 in Kupfer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2008; 372: 78-84.
15. Pols T. W. H., Nomura M., Harach T., et al. TGR5 activation inhibits atherosclerosis by reducing macrophage inflammation and lipid loading. *Cell Metabolism* 2011; 14: 747-57.
16. Ichikawa R., Takayama T., Yoneno K., et al. Bile acids induce monocyte differentiation toward interleukin-12 hypo-producing dendritic cells via a TGR5-dependent pathway. *Immunology* 2012; 136: 153-62.
17. Kida T., Tsubosaka Y., Hori M., et al. Bile acid receptor TGR5 agonism induces NO production and reduces monocyte adhesion in vascular endothelial cells Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2013; 33: 1663-9.
18. Duboc H., Aelion H., Rainteau D., et al. Crosstalk between the hepatologist and the cardiologist: a future place for the lithocholic acid as a coronary atheroma risk factor? *Hepatology* 2012; 56: 24-6.
19. Watanabe M., Houten S.M., Mataki C., et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature* 2006; 439: 484-9.
20. Thomas C., Gioiello A., Noriega L., et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metabolism* 2009; 10: 167-77.
21. Wu T., Bound M.J., Standfield S.D., et al. Effects of rectal administration of taurocholic acid on glucagon-like peptide-1 and peptide YY secretion in healthy humans. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013; 15: 474-7.
22. Evans K. A., Budzik B.W., Ross S.A., et al. Discovery of 3-aryl-4-isoxazolecarboxamides as TGR5 receptor agonists. *Journal of Medicinal Chemistry* 2009; 52: 7962-5.
23. Sato H., Genet C., Strehle A., et al. Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea*. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2007; 362: 793-8.
24. Pols T. W. H., Noriega L.G., Nomura M., et al. The bile acid membrane receptor TGR5: a valuable metabolic target. *Digestive Diseases* 2011; 29: 37-44.
25. Porez G., Prawitt J., Gross B., Staels B. Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease. *Journal of Lipid Research* 2012; 53: 1723-37.
26. Debruyne P. R., Bruyneel E.A., Li X., et al. The role of bile acids in carcinogenesis. *Mutation Research* 2001; 480-481: 359-69.
27. Bernstein C., Holubec H., Bhattacharyya A.K., et al. Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid. *Archives of Toxicology* 2011; 85: 863-71.

28. Hong J., Behar J., Wands J., et al. Role of a novel bile acid receptor TGR5 in the development of oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2010; 59: 170-80.
29. Lundegårdh G., Adami H.O., Helmick C., et al. Stomach cancer after partial gastrectomy for benign ulcer disease. *New England Journal of Medicine* 1988; 319: 195-200.
30. Lundegårdh G., Adami H.O., Helmick C., Zack M. Risk of cancer following partial gastrectomy for benign ulcer disease. *British Journal of Surgery* 1994; 81: 1164-7.
31. Yasuda H., Hirata S., Inoue K., et al. Involvement of membrane-type bile acid receptor M-BAR/TGR5 in bile acid-induced activation of epidermal growth factor receptor and mitogen-activated protein kinases in gastric carcinoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2007; 354: 154-9.
32. Cao W., Tian W., Hong J., et al. Expression of bile acid receptor TGR5 in gastric adenocarcinoma. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 2013; 304: G322-G327.
33. Chen W.-D., Yu D., Forman B.M., et al. The deficiency of G-protein-coupled bile acid receptor gpbar1 (TGR5) enhances chemically-induced liver carcinogenesis. *Hepatology* 2013;57(2):656-66.
34. He G., Yu G.-Y., Temkin V., et al. Hepatocyte IKKbeta/NF-kappaB inhibits tumor promotion and progression by preventing oxidative stress-driven STAT3 activation. *Cancer Cells* 2010; 17: 286-97.
35. Marziani M., Ueno Y., Glaser S., et al. Cytoprotective effects of taurocholic acid feeding on the biliary tree after adrenergic denervation of the liver. *Liver International* 2007; 27: 558-68.
36. Marziani M., LeSage G.D., Glaser S., et al. Taurocholate prevents the loss of intrahepatic bile ducts due to vagotomy in bile duct-ligated rats. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 2003; 284: G837-G852.
37. Keitel V., Reinehr R., Gatsios P., et al. The G-protein coupled bile salt receptor TGR5 is expressed in liver sinusoidal endothelial cells. *Hepatology* 2007; 45: 695-704.
38. Reinehr R., Häussinger D. Inhibition of bile salt-induced apoptosis by cyclic AMP involves serine/threonine phosphorylation of CD95. *Gastroenterology* 2004; 126: 249-62.
39. Alemi F., Poole D.P., Chiu J., et al. The receptor TGR5 mediates the prokinetic actions of intestinal bile acids and is required for normal defecation in mice. *Gastroenterology* 2012; 144(1):145-54.
40. Camilleri M., Vazquez-Roque M.I., Carlson P., et al. Association of bile acid receptor TGR5 variation and transit in health and lower functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterology and Motility* 2011; 23: 995-9.
41. Potthoff M. J., Potts A., He T., et al. Colesevelam suppresses hepatic glycogenolysis by TGR5-mediated induction of GLP-1 action in DIO mice. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 2013; 304: G371-G380.
42. Gerova V. A., Stoykov S.G., Katsarov D.S., Svinarov D.A.. Increased intestinal permeability in inflammatory bowel diseases assessed by iohexol test. *World Journal of Gastroenterology* 2011; 17: 2211-5.
43. Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L., et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *American Journal of Gastroenterology* 2011; 106: 2165-73.
44. Lavoie B., Balemba O.B., Godfrey C., et al. Hydrophobic bile salts inhibit gallbladder smooth muscle function via stimulation of GPBAR1 receptors and activation of KATP channels. *Journal of Physiology (London)* 2010; 588 (Pt 17): 3295-305.
45. Keitel V., Ullmer C., Häussinger D. The membrane-bound bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) is localized in the primary cilium of cholangiocytes. *Biological Chemistry* 2010; 391: 785-9.
46. Keitel V., Häussinger D. TGR5 in the biliary tree. *Digestive Diseases* 2011; 29: 45-7.
47. Keitel V., Cupisti K., Ullmer C., et al. The membrane-bound bile acid receptor TGR5 is localized in the epithelium of human gallbladders. *Hepatology* 2009;50:861-70.
48. Hov J.R., Keitel V., Laerdahl J.K., et al. Mutational characterization of the bile acid receptor TGR5 in primary sclerosing cholangitis. *PLoS ONE* 2010; 5: e12403.

Поступила: 23.05.2016

Принята в печать: 20.06.2016