

ФАРНЕЗОИДНЫЙ РЕЦЕПТОР (FXR) КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ



© А.В. Боголюбова¹, А.Ю. Майоров², Е.Е. Мишина², А.М. Шварц¹, П.В. Белоусов¹

¹ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва

²ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой группу связанных с ожирением патологических изменений, характеризующихся аномальным накоплением липидов в клетках паренхимы печени. НАЖБП и различные ассоциированные с ней состояния, такие как резистентность к инсулину и сахарный диабет 2 типа (СД2), а также возможные риски развития фиброза и цирроза печени с потенциальным исходом в печеночно-клеточный рак представляют собой первостепенные проблемы здравоохранения в развитых странах, постепенно вытесняя по значимости аналогичные патологии, вызываемые регулярным употреблением гепатотоксических доз алкогольных напитков. Фундаментальные и клинические исследования последних лет продемонстрировали важную роль фарнезоидного рецептора (FXR, *NR1H4*) в регуляции метаболизма глюкозы, липидов и желчных кислот. Настоящий обзор посвящен молекулярным аспектам патогенеза НАЖБП, роли FXR (*NR1H4*) в биологии этого заболевания, а также перспективам использования различных (в том числе разнонаправленных) модуляторов действия FXR (*NR1H4*) для терапии НАЖБП и ассоциированных с ней состояний, таких как метаболический синдром и СД2, а также других заболеваний, в патогенезе которых играет роль FXR (*NR1H4*).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени; неалкогольный стеатогепатит; фарнезоидный рецептор

FARNESOID X RECEPTOR (FXR) AS A POTENTIAL THERAPEUTIC TARGET IN NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND ASSOCIATED SYNDROMES

© Apollinariya V. Bogolyubova¹, Alexander Y. Mayorov², Ekaterina E. Mishina², Anton M. Schwartz¹, Pavel V. Belousov¹

¹Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a group of obesity-associated pathological changes characterized by abnormal accumulation of lipids in cells of the liver parenchyma. NAFLD and associated conditions, namely insulin resistance and type II diabetes mellitus (DM2), as well as the possible risks of developing fibrosis and cirrhosis with a potential outcome in hepatocellular carcinoma, represent the primary health problems in developed countries, gradually replacing the importance of similar pathologies caused by the regular use of hepatotoxic doses of alcoholic beverages. Recent fundamental and clinical studies demonstrated the important role of the farnesoid receptor (FXR, *NR1H4*) in the regulation of the metabolism of glucose, lipids and bile acids. This review focuses on the molecular aspects of the pathogenesis of NAFLD, the role of FXR (*NR1H4*) in the biology of this disease, and the prospects for using different FXR (*NR1H4*) modulators for therapy of NAFLD and associated conditions such as metabolic syndrome and DM2, as well as a number of other FXR (*NR1H4*) – mediated diseases.

KEYWORDS: nonalcoholic fatty liver disease; nonalcoholic steatohepatitis; farnesoid X

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – ассоциированная с ожирением группа патологических изменений [1], характеризующихся аномальным накоплением липидов в гепатоцитах в отсутствие хронического употребления алкоголя в гепатотоксических дозах (более 40 мг в день для мужчин и более 20 мг в день для женщин при ежедневном употреблении). Наличие НАЖБП ассоциируется с развитием инсулинорезистентности, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа (СД2), а также риском развития фиброза и цирроза печени с возможным исходом в печеночно-клеточный рак. В развитых странах НАЖБП затрагивает до 30–40% населения и является наиболее частой патологией печени, встречающейся в клинической практи-

ке [2]. Одним из возможных путей лечения этого заболевания является модуляция активности фарнезоидного рецептора (FXR), являющегося ключевым регулятором метаболизма липидов и глюкозы. Настоящий обзор посвящен молекулярным аспектам НАЖБП, роли FXR в биологии этого заболевания и перспективам использования модуляторов FXR для терапии НАЖБП и ассоциированных с ней состояний, таких как метаболический синдром и СД2.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

НАЖБП представляет собой группу патологий печени, обусловленных нарушением метаболизма липидов



и глюкозы и не ассоциированных со злоупотреблением алкоголем. Подобно алкогольной болезни печени, НАЖБП охватывает целый спектр морфологических и клинических форм, начиная с легкой формы жирового гепатоза (стеатоза), в дальнейшем прогрессирующего в стеатогепатит с возможным формированием фиброза и далее – цирроза печени с возможным исходом в печеночно-клеточный рак.

Морфологически выделяют жировой гепатоз (стеатоз) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [3]. При жировом гепатозе наблюдается избыточное депонирование триглицеридов в вакуолях гепатоцитов, затрагивающее более 5% печеночной паренхимы и не сопровождающееся признаками воспаления и повреждения печеночной ткани. При НАСГ к морфологическим признакам стеатоза прибавляются признаки хронического воспаления и ассоциированного с ним повреждения паренхимы печени.

Частота НАЖБП напрямую коррелирует с уровнем жизни населения и, соответственно, с распространенностью ожирения; в западных странах НАЖБП встречается у 20–30% населения, тогда как в Азии – лишь у 5–18% [2]. Метаболический синдром и СД2 являются мощными предикторами наличия и тяжести НАЖБП; так, у пациентов с сопутствующим СД2 наблюдается значительно более выраженное накопление липидов в клетках печени по сравнению с больными без признаков СД2 [4].

Образ жизни, наличие вредных привычек (например, курение) и неоптимальная диета также вносят серьезный вклад в риск возникновения НАЖБП. Было показано, что рациональная модификация диеты способствует снижению выраженности симптоматики метаболического синдрома, а отказ от курения снижает риск возникновения инсулинорезистентности [5].

Развитие НАСГ также может быть связано с дестабилизацией микробиоты кишечника. Желчные кислоты могут влиять на состав микробиома как напрямую, реализуя свою антимикробную функцию, так и при помощи FXR-индуцируемой продукции антимикробных пептидов, таких как ангиогенин [6, 7]. Исследования, проведенные на гнотобионтных мышках дикого типа и мышках с генетическими дефектами в FXR, продемонстрировали, что изменения в составе желчных кислот, обусловленные микробиотой кишечника, предрасполагают к развитию ожирения, НАЖБП и НАСГ [7].

БИОЛОГИЯ ФАРНЕЗОИДНОГО РЕЦЕПТОРА

FXR – ядерный рецептор, чьим эндогенным лигандом являются желчные кислоты, прежде всего – хенодезоксихолевая кислота [8]. Связываясь с желчными кислотами в цитоплазме, FXR транспортируется в ядро, где активирует экспрессию множества генов. Так, активация FXR благотворно влияет на гомеостаз липидов, желчных кислот и глюкозы, приводит к снижению уровня воспаления в поврежденной печени и ускоряет регенерацию этого органа (рис. 1).

Основная работа по выявлению роли FXR в этих процессах была проведена на мышиных моделях. Так, мыши с привнесенными генетическими дефектами FXR демонстрируют сниженную по сравнению с мышками дикого типа чувствительность к инсулину [9], а также повышенные уровни холестерина и триглицеридов в сыворотке



Рис. 1. Роль FXR в метаболизме.

крови и тканях печени [10]. У человека уровень эндогенных лигандов FXR (желчных кислот) в плазме крови обратно коррелирует с чувствительностью к инсулину [11]; по некоторым данным, FXR-зависимый сигналинг приводит к репрессии глюконеогенеза путем ингибирования экспрессии ферментов, вовлеченных в этот процесс (фосфоенолпируват-карбоксикиназы, глюкозо-6-фосфатазы и фруктозо-1,6-бисфосфатазы) [12].

Одним из методов изучения функций FXR является введение веществ-агонистов рецептора мышам с различными патологиями углеводного и липидного обмена, например, мышам, склонным к полноте (ob/ob – линия мышей с гомозиготной инактивирующей мутацией в гене лептина) и диабету (db/db – линия мышей с гомозиготной инактивирующей мутацией в гене рецептора к лептину), но не мышам с генетическими дефектами FXR, что приводит к снижению выраженности инсулинорезистентности, уменьшению уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови и тканях печени, а также нормализации уровня глюкозы крови [12, 13]. Последнее, по-видимому, обусловлено в том числе модуляцией экспрессии глюкозного транспортера 4 типа (GLUT4) [12].

Интересно, что результаты активации FXR-зависимого сигнального пути в значительной степени тканеспецифичны (рис. 2). Так, активация FXR в энтероцитах подвздошной кишки после активного захвата ими желчных кислот приводит к продукции фактора роста фибробластов 15 (FGF15, ортолог у человека – FGF19) [14], репрессирующего синтез желчных кислот, способствующего снижению уровня de novo липогенеза в печени и опосредованно стимулирующего β -окисление жирных кислот в митохондриях [15, 16].

В то же время в печени активация FXR приводит к снижению уровня холестерин-7-альфагидроксилазы CYP7A1, катализирующей лимитирующую стадию конверсии холестерина в желчные кислоты. Это приводит к повышению уровня холестерина в гепатоцитах, а также снижению экспрессии рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и увеличению уровня ЛПНП в сыворотке крови [15].

Таким образом, в качестве терапевтических модальностей потенциально могут рассматриваться как положительная, так и отрицательная регуляция FXR-опосредованного сигналинга при помощи агонистов и антагонистов FXR.

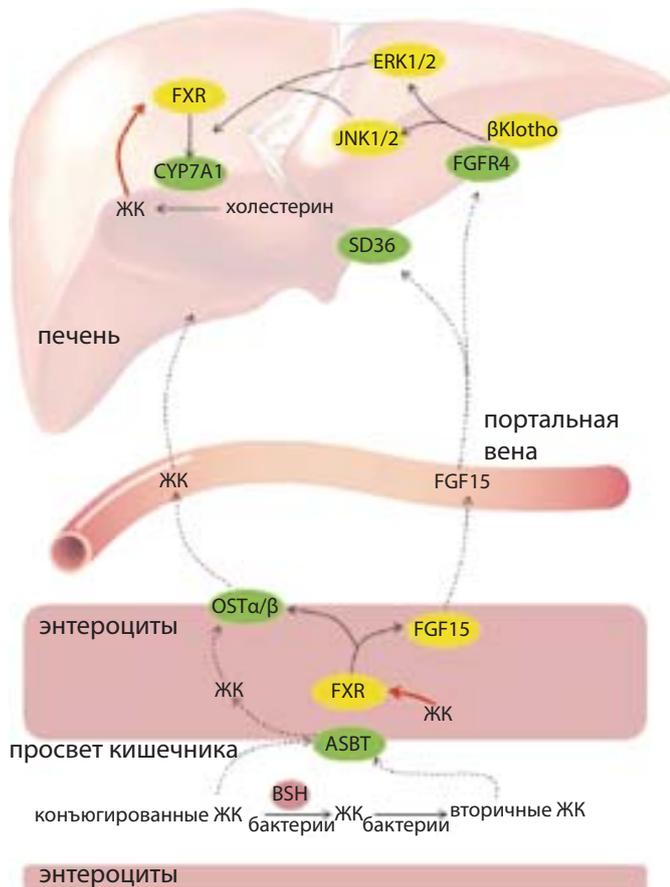


Рис. 2. Сигнальные каскады, в которые вовлечен FXR.

ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТОВ И АНТАГОНИСТОВ FXR В ЛЕЧЕНИИ НАЖБП/НАСГ

Агонисты FXR, такие как его естественные лиганды (холевая и хенодезоксихолевая кислоты), синтетически модифицированные желчные кислоты (βα-этилхенодезоксихолевая (обетихолевая) кислота, INT-747), а также синтетические нестероидные молекулы (GW4064 и WAY-362450) продемонстрировали эффективность при терапии НАЖБП и НАСГ в нескольких доклинических исследованиях на лабораторных животных [12, 16, 17].

В различных мышиных моделях введение агонистов FXR животным с избыточным весом оказывало протективное действие в отношении развития жирового гепатоза и инсулинорезистентности [12, 16, 18]. Введение WAY-362450 мышам на богатой фруктозой диете также демонстрировало противостеатозный эффект, по-видимому, за счет усиления барьерных функций эпителия тонкого кишечника и снижения уровня перилипина 2 (адипофина) в тканях печени [19]. Также было показано, что агонисты FXR способны снижать выраженность воспаления и фиброза печени в экспериментальных моделях НАСГ [20]. В то же время, в других исследованиях длительное применение синтетических агонистов FXR приводило к увеличению веса, снижению толерантности к глюкозе и прогрессированию симптомов НАЖБП; возможно, это связано с истощением пула желчных кислот при приеме синтетических агонистов FXR, чего не происходит при использовании природных лигандов [21].

К настоящему времени опубликованы результаты двух клинических исследований, посвященных изучению применимости агонистов FXR для лечения НАЖБП/НАСГ.

В исследовании Mudaliar с соавт. (NCT00501592) 64 пациента с НАЖБП и СД2 рандомизировали на три группы, получавших плацебо (23 пациента) либо обетихолевую кислоту в дозировке 25 (20 пациентов) или 50 (21 пациент) мг/день на протяжении 6 нед. По результатам клэмп-теста у пациентов, получавших обетихолевую кислоту, наблюдали повышение чувствительности к инсулину на 24,5% по сравнению с базальными показателями в начале исследования, в то время как в группе плацебо-контроля наблюдали снижение этого показателя на 5,5% ($p=0,011$) [22].

В более позднем многоцентровом исследовании FLINT (FXR Ligand Obeticholic Acid in NASH Treatment, NCT01265498) длительный (72 нед) прием обетихолевой кислоты в дозе 25 мг/день, напротив, ассоциировался с повышением индекса HOMA и уровня инсулина крови; в то же время, поскольку в данном исследовании не использовали клэмп-тестирование [23], полученные данные следует интерпретировать с осторожностью [24]. В обоих исследованиях у пациентов, получавших обетихолевую кислоту, наблюдали значительное улучшение состояния печени (по результатам снижения уровней ферментов печени (АЛТ и ГГТ) и маркеров печеночного фиброза в исследовании Mudaliar с соавт. и гистологического исследования биоптатов в исследовании FLINT) по сравнению с группами плацебо-контроля [22, 24].

Лечение обетихолевой кислотой достаточно хорошо переносится. К частым побочным эффектам относятся зуд, повышение общего холестерина крови и ЛПНП, а также значительное снижение уровня ЛПВП – по-видимому, эти изменения представляют собой вторичный эффект повышения уровня FGF19 [25]. Снижение уровня ЛПВП может быть связано с увеличением экспрессии их рецептора SR-B1, а также интенсификацией обратного транспорта холестерина [26, 27]. Клиническое значение этих лабораторных феноменов требует дальнейшего более детального изучения.

Антагонисты FXR также могут быть использованы для лечения НАЖБП. Поскольку эффект от модуляции действия FXR является тканеспецифичным, действие агонистов, по-видимому, затрагивает сигнальные каскады печени, тогда как антагонисты действуют на FXR в тонком кишечнике. Серия исследований, проведенных на мышиных моделях, показала, что введение антагонистов FXR приводит к улучшению метаболических параметров НАЖБП у мышей, склонных к ожирению [28, 29]. В качестве антагонистов может использоваться мурихолевая кислота и ее производные, которые производятся микробиотой кишечника и служат антагонистами FXR в подвздошной кишке [30]. Механизм их действия до конца не изучен, возможно, имеет место взаимосвязь продукции FXR и церамида, который, будучи секретирован подвздошной кишкой, принимает участие в контроле липогенеза печени через SRBEP1 [29]. В любом случае, потенциальное терапевтическое применение FXR антагонистов для лечения НАЖБП/НАСГ требует дальнейшего тщательного изучения.

НЕ ТОЛЬКО НАЖБП: РОЛЬ FXR В ОНКОГЕННЫХ ПРОЦЕССАХ

Недавно было показано, что снижение экспрессии FXR при развитии НАЖБП может происходить при уча-

стии малой интерферирующей РНК (миРНК) miR-194. Эта регуляторная РНК вырабатывается в гепатоцитах в присутствии пальмитиновой кислоты и в условиях диеты с высоким содержанием жиров и, связываясь с 3'НТО мРНК гена *FXR/NR1H4*, ингибирует его экспрессию. Также продемонстрировано, что повышение экспрессии miR-194 способно стимулировать продукцию гепатоцитами провоспалительных цитокинов ФНО (TNF) и ИЛ-6 (IL-6), что может вносить дополнительный вклад в развитие болезни [31]. Ранее было показано, что miR-194 экспрессируется в ответ на активацию опухолевого супрессора p53, а принудительная экспрессия miR-194 приводит к целому ряду противоопухолевых эффектов, таких как угнетение пролиферации клеток рака кишечника [32, 33], предотвращение эпителиально-мезенхимального перехода клеток глиомы [34] и подавление синтеза белка MDM2 – ингибитора p53 [35]. Для ряда опухолей показан сниженный уровень экспрессии miR-194, по-видимому, связанный с угнетением активности p53 из-за мутаций гена *TP53* или подавления его экспрессии [36, 37]. Вариации уровня miR-194 в опухолях одного происхождения коррелируют со стадией ракового заболевания, с чувствительностью опухолей к терапии и с прогнозом [38–40]. Поскольку снижение уровня miR-194 может быть ассоциировано с увеличением экспрессии FXR, представленность данного рецептора может быть полезным прогностическим признаком не только для НАЖБП и связанных с ней патологий пе-

чени, но и для раковых заболеваний различного происхождения [41–43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные опубликованных доклинических и клинических исследований ранних фаз указывают на важнейшую роль фарнезоидного рецептора в метаболизме липидов, желчных кислот и глюкозы. В связи с тканеспецифичностью FXR-зависимого сигналинга как агонисты, так и антагонисты FXR являются перспективными препаратами для лечения НАЖБП и ассоциированных состояний, таких как СД2 и метаболический синдром.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Обзор литературы подготовлен в рамках реализации научной программы, поддержанной грантами Российского научного фонда: проекты №17-15-01475 (НАЖБП и ассоциированные состояния) и №16-15-10423 (FXR в клетках злокачественных опухолей).

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

Участие авторов. А.В. Боголюбова – анализ литературы, написание текста; А.Ю. Майоров – анализ литературы, написание текста; Е.Е. Мишина – анализ литературы, написание текста; А.М. Шварц – анализ литературы, написание текста; П.В. Белоусов – анализ литературы, написание текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol.* 2017;9(16):715–732. doi: 10.4254/wjh.v9.i16.715
- Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):205–214. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.001
- Kanwar P, Kowdley KV. The Metabolic Syndrome and Its Influence on Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):225–243. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.002
- Non-alcoholic Fatty Liver Disease Study Group; Lonardo A, Bellentani S, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis.* 2015;47(12):997–1006. doi: 10.1016/j.dld.2015.08.004
- Godos J, Federico A, Dallio M, Scazzino F. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms of protection. *International J Food Sci Nutr.* 2017;68(1):18–27. doi: 10.1080/09637486.2016.1214239
- Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(10):3920–3925. doi: 10.1073/pnas.0509592103
- Parséus A, Sommer N, Sommer F, et al. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor. *Gut.* 2017;66(3):429–437. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310283
- Arab JP, Karpen SJ, Dawson PA, et al. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology.* 2017;65(1):350–362. doi: 10.1002/hep.28709
- Mazuy C, Hellebood A, Staels B, Lefebvre P. Nuclear bile acid signaling through the farnesoid X receptor. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72(9):1631–1650. doi: 10.1007/s00018-014-1805-y
- Sinal CJ, Tohkin M, Miyata M, et al. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. *Cell.* 2000;102(6):731–744. doi: 10.1016/S0092-8674(00)00062-3
- Cariou B, Chetiveaux M, Zaïr Y, et al. Fasting plasma chenodeoxycholic acid and cholic acid concentrations are inversely correlated with insulin sensitivity in adults. *Nutr Metab (Lond).* 2011;8(1):48. doi: 10.1186/1743-7075-8-48
- Carr RM, Reid AE. FXR Agonists as Therapeutic Agents for Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17(4):16. doi: 10.1007/s11883-015-0500-2
- Zhang Y, Lee FY, Barrera G, et al. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(4):1006–1011. doi: 10.1073/pnas.0506982103
- Ferrebee CB, Dawson PA. Metabolic effects of intestinal absorption and enterohepatic cycling of bile acids. *Acta Pharm Sin B.* 2015;5(2):129–134. doi: 10.1016/j.apsb.2015.01.001
- Jahn D, Rau M, Hermanns HM, Geier A. Mechanisms of enterohepatic fibroblast growth factor 15/19 signaling in health and disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26(6):625–635. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.016
- Fuchs C, Traussnigg S, Trauner M. Nuclear Receptor Modulation for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2016;36(1):69–86. doi: 10.1055/s-0036-1571296
- Ali AH, Carey EJ, Lindor KD. Recent advances in the development of farnesoid X receptor agonists. *Ann Transl Med.* 2015;3(1):5. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.12.06
- Watanabe M, Houten SM, Wang L, et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest.* 2004;113(10):1408–1418. doi: 10.1172/JCI21025
- Liu X, Xue R, Ji L, et al. Activation of farnesoid X receptor (FXR) protects against fructose-induced liver steatosis via inflammatory inhibition and ADRP reduction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;450(1):117–123. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.05.072
- Zhang S, Wang J, Liu Q, Harnish DC. Farnesoid X receptor agonist WAY-362450 attenuates liver inflammation and fibrosis in murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2009;51(2):380–388. doi: 10.1016/j.jhep.2009.03.025
- Watanabe M, Horai Y, Houten SM, et al. Lowering Bile Acid Pool Size with a Synthetic Farnesoid X Receptor (FXR) Agonist Induces Obesity and Diabetes through Reduced Energy Expenditure. *J Biol Chem.* 2011;286(30):26913–26920. doi: 10.1074/jbc.M111.248203
- Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, et al. Efficacy and Safety of the Farnesoid X Receptor Agonist Obeticholic Acid in Patients With Type

- 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2013;145(3):574–582.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.042
23. Borai A, Livingstone C, Kaddam I, Ferns G. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11(1):158. doi: 10.1186/1471-2288-11-158
 24. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9972):956–965. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4
 25. Chiang JY. Bile Acid Metabolism and Signaling. *Compr Physiol*. 2013;3(3):1191–1212. doi: 10.1002/cphy.c120023
 26. Couzin-Frankel J. Lipid biology. Why high 'good cholesterol' can be bad news. *Science* 2016;351(6278):1126–1126. doi: 10.1126/science.351.6278.1126
 27. Pencek R, Marmon T, Roth JD, et al. Effects of obeticholic acid on lipoprotein metabolism in healthy volunteers. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(9):936–940. doi: 10.1111/dom.12681
 28. Jiang C, Lv Y, et al. Intestine-selective farnesoid X receptor inhibition improves obesity-related metabolic dysfunction. *Nat Commun*. 2015;6:10166. doi: 10.1038/ncomms10166
 29. Jiang C, Xie C, Li F, et al. Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2015;125(1):386–402. doi: 10.1172/JCI76738
 30. Sayin SI, Wahlström A, Felin J, et al. Gut Microbiota Regulates Bile Acid Metabolism by Reducing the Levels of Tauro-beta-muricholic Acid, a Naturally Occurring FXR Antagonist. *Cell Metab*. 2013;17(2):225–235. doi: 10.1016/j.cmet.2013.01.003
 31. Nie H, Song C, Wang D, et al. MicroRNA-194 inhibition improves dietary-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice through targeting on FXR. *Biochim Biophys Acta*. 2017;1863(12):3087–3094. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.09.020
 32. Nakaoka T, Saito Y, Shimamoto Y, et al. Cluster microRNAs miR-194 and miR-215 suppress the tumorigenicity of intestinal tumor organoids. *Cancer Sci*. 2017;108(4):678–684. doi: 10.1111/cas.13165
 33. Sundaram P, Hultine S, Smith LM, et al. p53-Responsive miR-194 Inhibits Thrombospondin-1 and Promotes Angiogenesis in Colon Cancers. *Cancer Res*. 2011;71(24):7490–7501. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1124
 34. Li P, Yang Y, Liu H, et al. miR-194 functions as a tumor suppressor in laryngeal squamous cell carcinoma by targeting Wee1. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):32. doi: 10.1186/s13045-017-0402-6
 35. Pichiorri F, Suh S-S, Rocci A, et al. Downregulation of p53-inducible microRNAs 192, 194, and 215 Impairs the p53/MDM2 Autoregulatory Loop in Multiple Myeloma Development. *Cancer Cell*. 2010;18(4):367–381. doi: 10.1016/j.ccr.2010.09.005
 36. Wang B, Shen Z, Gao Z, et al. MiR-194, commonly repressed in colorectal cancer, suppresses tumor growth by regulating the MAP4K4/c-Jun/MDM2 signaling pathway. *Cell Cycle*. 2015;14(7):1046–1058. doi: 10.1080/15384101.2015.1007767
 37. Caramuta S, Egyházi S, Rodolfo M, et al. MicroRNA Expression Profiles Associated with Mutational Status and Survival in Malignant Melanoma. *J Invest Dermatol*. 2010;130(8):2062–2070. doi: 10.1038/jid.2010.63
 38. D'Angelo E, Zanon C, Sensi F, et al. miR-194 as predictive biomarker of responsiveness to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal adenocarcinoma. *Journal of J Clin Pathol*. 2017;jclinpath-2017-204690. doi: 10.1136/jclinpath-2017-204690
 39. Zhai H, Karaayvaz M, Dong P, et al. Prognostic significance of miR-194 in endometrial cancer. *Biomark Res*. 2013;1(1):12. doi: 10.1186/2050-7771-1-12
 40. Basati G, Razavi AE, Pakzad I, Malayeri FA. Circulating levels of the miRNAs, miR-194, and miR-29b, as clinically useful biomarkers for colorectal cancer. *Tumour Biol*. 2016;37(2):1781–1788. doi: 10.1007/s13277-015-3967-0
 41. Giaginis C, Tsoukalas N, Alexandrou P, et al. Clinical significance of farnesoid X receptor expression in thyroid neoplasia. *Future Oncol*. 2017;13(20):1785–1792. doi: 10.2217/fo-2017-0090
 42. Giaginis C, Karandrea D, Alexandrou P, et al. High Farnesoid X Receptor (FXR) expression is a strong and independent prognosticator in invasive breast carcinoma. *Neoplasia*. 2017;64(4):633–639. doi: 10.4149/neo_2017_420
 43. You W, Chen B, Liu X, et al. Farnesoid X receptor, a novel proto-oncogene in non-small cell lung cancer, promotes tumor growth via directly transactivating CCND1. *Sci Rep*. 2017;7(1):591. doi: 10.1038/s41598-017-00698-4

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Боголюбова Аполлинария Васильевна, м.н.с. [Apollinariya V. Bogolyubova, junior research associate]; адрес: 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д.32, [address: 32, Vavilova street, Moscow, 119991 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8664-6341>; eLibrary SPIN: 3611-6514; e-mail: apollinariya.bogolyubova@gmail.com.

Майоров Александр Юрьевич, д.м.н. [Alexander Y. Mayorov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5825-3287>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: education@endocrincentr.ru.

Мишина Екатерина Евгеньевна, аспирант, н.с. [Ekaterina E. Mishina, MD, PhD student, research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5371-8708>; eLibrary SPIN: 2115-7697; e-mail: eka-mi@rambler.ru.

Шварц Антон Маркович, н.с. [Anton M. Schwartz, research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5958-5272>; eLibrary SPIN: 5769-2292; e-mail: shvarec@yandex.ru.

Белоусов Павел Владимирович, м.н.с. [Pavel V. Belousov, junior research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8216-517X>; eLibrary SPIN: 5531-6435; e-mail: beloussp@gmail.com.

ЦИТИРОВАТЬ:

Боголюбова А.В., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е., Шварц А.М., Белоусов П.В. Фарнезоидный рецептор (FXR) как потенциальная терапевтическая мишень при неалкогольной жировой болезни печени и ассоциированных заболеваниях // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №6. — С. 449-453. doi: 10.14341/DM9374

TO CITE THIS ARTICLE:

Bogolyubova AV, Mayorov AY, Mishina EE, Schwartz AM, Belousov PV. Farnesoid X receptor (FXR) as a potential therapeutic target in nonalcoholic fatty liver disease and associated syndromes. *Diabetes mellitus*. 2017;20(6):449-453. doi: 10.14341/DM9374