

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА КАК ЭНДОКРИННЫЙ ОРГАН



© Д.Ю. Демидова, К.Г. Лобанова*, О.Ш. Ойноткинова

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Кишечная микробиота влияет на процессы переваривания пищи, перистальтику кишечника, поддержание жизнедеятельности кишечного эпителия, обладает защитными свойствами в отношении патогенных микроорганизмов, активируя местный иммунитет и стимулируя секрецию слизи клетками кишечника. Кроме того, кишечная микробиота принимает активное участие в метаболизме белков, жиров и углеводов, опосредует процессы глюконеогенеза, гликогенолиза, липогенеза и липолиза, влияет на чувство голода и насыщения посредством выработки активных метаболитов, которые принимают участие в синтезе ряда гормонов. К основным гормонам, на синтез которых влияет кишечная микробиота, относят: глюкагоноподобный пептид-1, глюкагоноподобный пептид-2, пептид YY, глюкозо-зависимый инсулиноотропный пептид, грелин, лептин, холецистокинин, серотонин и инсулин. Нарушение секреции данных гормонов является одним из ключевых звеньев патогенеза развития таких эндокринных заболеваний, как сахарный диабет и ожирение. Таким образом, кишечная микробиота является не просто органом, а эндокринным органом, изменение состава и функций которого приводят к метаболическим нарушениям.

В данной статье освещаются вопросы влияния кишечных бактерий, а также активных метаболитов кишечной микробиоты на синтез гормонов желудочно-кишечного тракта через рецепторные механизмы, гены, ферменты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кишечная микробиота; короткоцепочечные жирные кислоты; глюкагоноподобный пептид-1; глюкозо-зависимый инсулиноотропный пептид; грелин; лептин, инсулин.

GUT MICROBIOTA IS AN ENDOCRINE ORGAN

© Tatiana Y. Demidova, Kristina G. Lobanova*, Olga S. Oynotkinova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The gut microbiota affects the processes of food digestion, intestinal peristalsis, controls the work of the intestinal epithelium, has protective properties against pathogenic microorganisms, activating local immunity and stimulating the secretion of mucus by intestinal cells. Besides the gut microbiota participates in the metabolism of proteins, fats and carbohydrates, mediates the processes of gluconeogenesis, glycogenolysis, lipogenesis and lipolysis, and affects on feelings of hunger and satiety. All these processes occur because the gut microbiota produces active metabolites throughout their life activity. Gut microbiota and active metabolites of the gut microbiota activate the synthesis of hormones. The gut microbiota affects the synthesis of hormones such as glucagon-like peptide-1, glucagon-like peptide-2, YY-peptide, glucose-dependent insulinotropic peptide, ghrelin, leptin, cholecystokinin, serotonin, and insulin. Disturbance of the secretion of these hormones is one of the links in the pathogenesis of endocrine diseases such as diabetes and obesity. Thus, the gut microbiota is an endocrine organ. Changes in the composition and functions of the gut microbiota lead to metabolic disorders.

This article describes the effect of gut germs and active metabolites of the gut microbiota on the synthesis hormones by means of receptor mechanisms, genes, and enzymes.

KEYWORDS: gut microbiota; short-chain fatty acids; glucagon-like peptide-1; gastric inhibitory polypeptide; ghrelin; leptin; insulin.

ВВЕДЕНИЕ

Кишечная микробиота (КМ) – это совокупность бактерий, колонизирующих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Основными представителями кишечной микробиоты являются типы (phyla) Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Proteobacteria. Имеются данные, что КМ является «новым органом», в связи с тем, что она оказывает непосредственное участие на деятельность организма. КМ участвует в процессах переваривания пищи, в метаболизме белков, жиров, углеводов и желчных кислот, обладает защитными свойствами в отношении патогенных микроорганизмов, активируя местный

иммунитет и стимулируя секрецию слизи клетками кишечника. КМ влияет на процессы перистальтики, действует как триггер дифференцировки и клеточного апоптоза энтероцитов и колоноцитов. Кроме того, КМ и ее активные метаболиты принимают активное участие в синтезе гормонов энтероэндокринными клетками (ЭЭК) кишечника. Нарушение секреции данных гормонов является одним из ключевых звеньев патогенеза развития таких эндокринных заболеваний, как сахарный диабет и ожирение. Таким образом, КМ является не просто «органом», а «эндокринным органом», нарушение состава и функций которого приводят к метаболическим нарушениям [1–5].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ПЕРВОИСТОЧНИКОВ

Для поиска источников использовались англоязычный интернет-ресурс PubMed и русскоязычная база данных ELIBRARY. Этапы и ключевые слова поиска: 1-й этап: gut microbiota and diabetes, gut microbiota and diabetes type 2, gut microbiota and obesity, functions of gut microbiota, effects of gut microbiota, incretins and gut microbiota, hormones and gut microbiota, glucose and gut microbiota, gut microbiota and inflammation; 2-й этап: gut microbiota and glucagon-like peptide-1, gut microbiota and gastric inhibitory polypeptide, gut microbiota and ghrelin, gut microbiota and leptin, gut microbiota and insulin, gut microbiota and YY-peptide, gut microbiota and cholecystokinin, gut microbiota and serotonin.

ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА КЛЕТКИ КИШЕЧНИКА

Одной из основных точек приложения КМ является кишечный эпителий. Клетки кишечного эпителия можно подразделить на три группы: стволовые клетки, абсорбтивные каёмчатые энтероциты и секреторные клетки. Секреторные клетки в свою очередь делятся на ЭЭК, бокаловидные и клетки Панета. ЭЭК составляют приблизительно 1% всех клеток кишечного эпителия, но при этом образуют самую большую сеть эндокринных клеток в организме человека. ЭЭК классифицируются в зависимости от гормона, который они синтезируют: G-клетки синтезируют гастрин, A-клетки – грелин, D-клетки – соматостатин, I-клетки – холецистокинин, энтерохромаффинные клетки – серотонин, K-клетки – глюкагоноподобный инсулиноподобный пептид (ГИП), L-клетки – глюкагоноподобные пептиды 1 и 2 (ГПП-1, ГПП-2) и пептид YY (пептид тирозин-тирозин – PYY) [6].

КМ ответственна за адекватную работу кишечника путем активации нескольких механизмов. С одной стороны, КМ принимает активное участие в регуляции ангиогенеза за счет влияния на синтез активных пептидов в клетках Панета, участвующих в процессах пролиферации сосудов. Это обеспечивает адекватное кровоснабжение кишечника, что позволяет в большом количестве транспортировать гормоны, витамины, питательные вещества и продукты жизнедеятельности КМ в соседние клетки кишечника, другие отделы ЖКТ и печень [7]. С другой стороны, КМ участвует в процессах местного (кишечного) и системного воспаления. Так, КМ предотвращает развитие каскада воспалительных реакций за счет снижения проницаемости кишечного эпителия [8], увеличения выработки слизи бокаловидными клетками [9] и регуляции экспрессии генов, ответственных за сборку плотных соединений – белков, выполняющих роль сцепления клеток кишечного эпителия между собой [10, 11]. При нарушении состава КМ и увеличении численности грамотрицательных бактерий в ЖКТ, происходит повышение проницаемости кишечного эпителия. Это приводит к тому, что липополисахариды грамотрицательных бактерий попадают в интерстициальное пространство кишечника и системный кровоток, где связываются с Toll-подобными рецепторами 2 типа (TLR2) на поверхности CD4⁺-Т-лимфоцитов. Данное взаимодействие активирует экспрессию генов и последую-

щий синтез ядерного фактора-кВ и белка-активатора-1, которые усиливают синтез провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α и запускают каскад воспалительных реакций [12].

В процессе своей жизнедеятельности КМ способна метаболизировать не перевариваемые углеводы до короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), основными из которых являются бутират, ацетат, пропионат и сукцинат. В клетках кишечного эпителия сукцинат, бутират и пропионат принимают участие в кишечном глюконеогенезе [13]. Кишечный глюконеогенез – это процесс синтеза глюкозы эпителиальными клетками кишечника [13, 14]. Образующаяся в эпителиальных клетках глюкоза поступает в портальную вену. Окончания перипортальных нервных сплетений, находящихся в стенке портальной вены, воспринимают повышенную концентрацию глюкозы и посылают импульс в головной мозг для активации центра насыщения [14]. Также по волокнам нервных сплетений информация о концентрации глюкозы в портальной вене достигает печени и периферических тканей. Это приводит к снижению образования глюкозы печенью и увеличивает толерантность к глюкозе периферических тканей [13].

Таким образом, КМ принимает непосредственное участие в поддержании жизнедеятельности клеток кишечного эпителия, влияя на ангиогенез, продукцию слизи, клеточную проницаемость, воспаление и энергообеспечение. Кроме того, КМ посредством КЦЖК влияет на гомеостаз глюкозы в организме и принимает участие в процессах центральной регуляции аппетита. Однако это не единственные точки приложения КМ. В настоящее время активно изучается влияние КМ на процессы активации синтеза гормонов ЖКТ, поджелудочной железы (ПЖ), жировой ткани.

ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА СИНТЕЗ ГОРМОНОВ ЖКТ

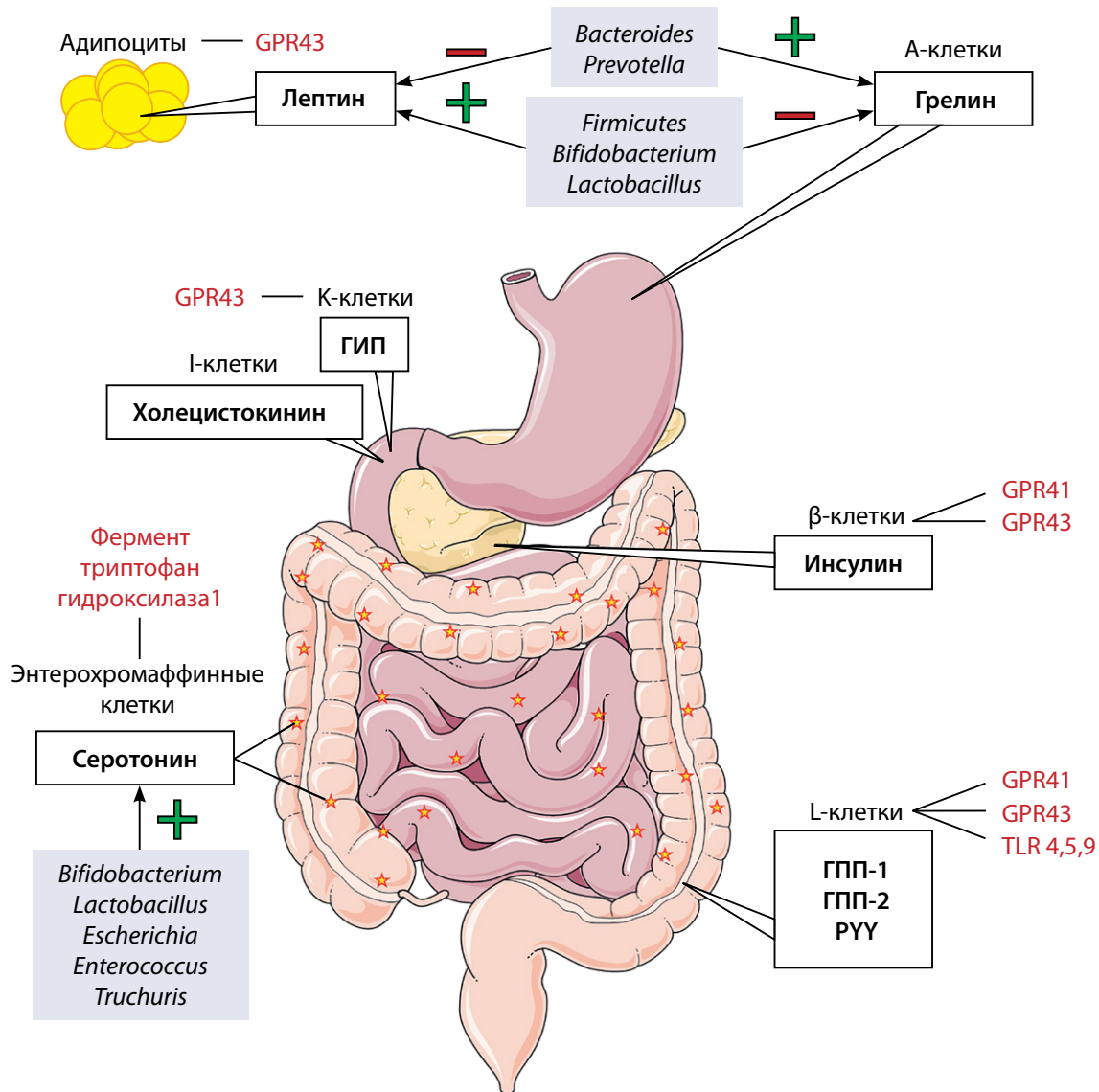
КМ и ее активные метаболиты влияют на синтез большинства гормонов ЖКТ, а именно, на ГПП-1, ГПП-2, ГИП, PYY, грелин, холецистокинин, серотонин. Кроме того, имеются данные, что КМ принимает участие в синтезе таких гормонов, как лептин и инсулин. Рецепторные и ферментные пути, посредством которых КМ влияет на синтез гормонов представлены на рис. 1.

Глюкагоноподобный пептид 1

ГПП-1 – гормон, вырабатываемый L-клетками в дистальном отделе подвздошной кишки и в незначительном количестве – в толстой кишке. ГПП-1 секретируется в ответ на пероральную нагрузку глюкозой. Этот гормон стимулирует секрецию инсулина бета-клетками и снижает синтез глюкагона альфа-клетками ПЖЖ. Кроме инсулиноподобного действия, ГПП-1 оказывает протективный эффект на бета-клетки ПЖЖ, сердце и почки, способствует замедлению перистальтики кишечника, расслаблению мышечного аппарата проксимального отдела желудка, снижает аппетит, обладает противовоспалительным действием [15].

Имеется ряд исследований, доказывающих влияние КМ на секрецию ГПП-1 посредством выработки активных метаболитов: КЦЖК, сероводорода (H₂S), индола. Также имеются данные о влиянии некоторых видов бактерий на секрецию ГПП-1.

Рисунок 1. Рецепторные и ферментные пути, посредством которых кишечная микробиота влияет на синтез гормонов [6, 41, 45–47].



Примечание. Кишечная микробиота посредством своих активных метаболитов связывается с рецепторами GPR41; GPR43; TLR 4,5,9. Это приводит к активации внутриклеточных процессов, приводящих к синтезу гормонов. Также короткоцепочечные жирные кислоты влияют на синтез серотонина путем снижения активности фермента триптофан гидролаза 1. Кроме того, имеются данные о прямом влиянии бактерий кишечника на синтез гормонов.

ГИП – глюкозозависимый инсулиноотропный пептид, ГПП-1, ГПП-2 – глюкагоноподобные пептиды 1 и 2; РYY – пептид YY.

Рисунок создан с использованием графических элементов Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>), распространяемых по лицензии Creative Common Attribution 3.0 Generic. Оригинальное фото адаптировано из https://smart.servier.com/smart_image/complete-digestive-apparatus/

КЦЖК синтезируются бактериями преимущественно из не усваиваемых углеводов, то есть углеводов, которые не расщепляются ферментами ЖКТ (целлюлоза, пектины и др.). КЦЖК активируют два типа рецепторов: GPR41 и GPR43, которые также называются рецепторами свободных жирных кислот (FFAR3 и FFAR2). Эти рецепторы присутствуют в ЖКТ, печени, белой жировой ткани, мышцах, бета-клетках и альфа-клетках ПЖЖ. На данный момент установлено, что активация рецепторов GPR41 бутиратом и пропионатом в ЖКТ не оказывает влияние на секрецию ГПП-1, так как мыши, лишённые GPR41 не имеют нарушений гомеостаза глюкозы и секреции ГПП-1 [16]. В отличие от GPR41, активация КЦЖК GPR43, приводит к каскаду внутриклеточных реакций, направленных на повышение ионов кальция в L-клетках и инициацию синтеза этими клетками ГПП-1 [17, 18]. В связи

с тем, что рецепторы GPR41 и GPR43 более, чем на 75% идентичны по аминокислотной последовательности, активация этих рецепторов может приводить к перекрестным эффектам. Другими словами, высока вероятность того, что рецептор GPR41 все-таки задействован в секреции ГПП-1, что требует дальнейших доказательств [19].

Наибольшим сродством к рецептору GPR43 обладают бутират и пропионат, наименьшим – ацетат. Множество исследований доказывают влияние бутирата на секрецию ГПП-1 [16, 20]. Однако имеются противоречивые данные о влиянии пропионата на синтез ГПП-1. С одной стороны, при введении мышам пропионата в ободочную кишку увеличивается уровень ГПП-1 как в яремной вене, так и в воротной вене. Если мышей лишить рецептора GPR43, то они демонстрируют более низкую секрецию ГПП-1 и РYY при стимуляции пропионатом [21, 22].

С другой стороны, в исследовании Christiansen CB и соавт., было показано, что на синтез ГПП-1 оказывают влияние преимущественно бутират и ацетат, но не пропионат [23]. Таким образом, на данный момент требуются дополнительные исследования, доказывающие влияние пропионата на секрецию ГПП-1.

Другим метаболитом, влияющим на синтез ГПП-1, является H_2S . H_2S образуется во время синтеза КЦЖК, а также в процессе жизнедеятельности сульфатпродуцирующих бактерий. H_2S увеличивает секрецию ГПП-1 через митоген-активируемый протеинкиназный путь, который участвует во внутриклеточном каскаде реакций фосфорилирования и приводит к транскрипции генов, активирующих синтез ГПП-1 [24]. Это доказано в исследовании Pichette J. и соавт., в котором добавление к рациону питания пребиотика хондроитинсульфата увеличивало количество сульфатпродуцирующих бактерий *Desulfovibrio piger* с последующим увеличением концентрации ГПП-1 в крови у мышей [24].

По данным Chimerel и соавт., продукт метаболизма триптофана – индол, который образуется за счет действия бактерий, относящихся к родам *Escherichia*, *Bacteroides* и *Clostridium*, также принимает участие в контроле секреции ГПП-1. С одной стороны, индол действует на калиевые каналы L-клеток кишечника, способствуя их закрытию. Закрытие калиевых каналов приводит к деполяризации клеточной мембраны, открытию кальциевых каналов и поступлению ионов кальция внутрь клеток. Тем самым стимулируется секреция ГПП-1. С другой стороны, индол, снижает концентрацию АТФ в клетках, так как разобщает процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях за счет блокады действия фермента NADH-дегидрогеназы. Внутриклеточное снижение АТФ приводит к открытию калиевых каналов, выходу калия из клеток и гиперполяризации клеточной мембраны. Этот процесс опосредует стойкое снижение секреции ГПП-1. Скорее всего, два этих процесса работают параллельно друг другу, поддерживая уровень ГПП-1 на постоянном уровне [25].

Непосредственное влияние КМ на синтез ГПП-1 подтверждается в исследовании Simon MC и соавт., в котором прием пребиотика, содержащего *Lactobacillus reuteri* в течение 4 недель был ассоциирован с увеличением секреции постпрандиального ГПП-1 на 76%, инсулина на 49% по сравнению с контрольной группой [26]. Более того, Ryan P и соавт. удалось создать рекомбинантный штамм *Lactobacillus paracasei*, экспрессирующий дипептидилпептидаза-4 устойчивый аналог ГПП-1. Животные, получающие рекомбинантный штамм *Lactobacillus paracasei*, имели лучший гликемический контроль на фоне более выраженной секреции инсулина после углеводной нагрузки по сравнению с контрольной группой [27].

Кроме того, существуют данные о влиянии состава КМ на экспрессию рецепторов ГПП-1 в периферических тканях. Так, снижение разнообразия *Lactobacilli* на фоне увеличения численности *Bacteroidales*, *Burkholderiales*, *Clostridiales* у мышей, получающих питание с повышенным содержанием жиров, снижает экспрессию рецепторов ГПП-1, расположенных на поверхности кишечных нейронов [28]. Это приводит к снижению образования фермента синтазы оксида азота, который способствует внутриклеточному синтезу оксида азота в телах кишеч-

ных нейронов. Оксид азота является одним из основных нейромедиаторов, участвующих в передаче нервного импульса. Таким образом, снижение образования оксида азота приводит к нарушению передачи информации из кишечника в головной мозг. Нарушается функционирование оси «кишечник-мозг-периферия», в результате чего снижается секреция инсулина и глюкагона и нарушается регуляция аппетита [28, 29].

Глюкагоноподобный пептид 2

ГПП-2 также секретируется L-клетками кишечника. ГПП-2 влияет на пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток кишечного эпителия, увеличивает количество ворсинок в кишечнике, регулирует проницаемость клеток кишечника [30]. Таким образом, ГПП-2 поддерживает жизнедеятельность энтероцитов и колоноцитов, что опосредует их нормальное функционирование, в том числе – синтез гормонов. По данным Cani и соавт., увеличение количества *Akkermansia muciniphilia*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus spp.* на фоне лечения пребиотиками (олигофруктоза или микрокристаллическая целлюлоза), улучшает кишечную барьерную функцию посредством увеличения синтеза ГПП-2 L-клетками кишечника [31]. Таким образом, стоит предположить, что состав КМ влияет на синтез ГПП-2. Так как ГПП-2, как и ГПП-1 вырабатывается L-клетками кишечника, возможно синтез ГПП-2 увеличивается под действием тех же механизмов, что и ГПП-1. На данный момент отсутствует какая-либо информация, подтверждающая эти данные. Необходимы дополнительные исследования, доказывающие влияние состава КМ и её метаболитов на синтез ГПП-2.

Пептид YY

PYY – гормон, который секретируется L-клетками в подвздошной кишке и толстой кишке. К основным функциям PYY относят замедление опорожнения желудка, уменьшение секреции желудочного и кишечного сока. Кроме того, PYY активирует центр насыщения и ингибирует центр голода в гипоталамусе. Таким образом, эффект этого гормона проявляется в виде снижения чувства голода. Этот гормон является анорексигенным. PYY также ингибирует секрецию инсулина, воздействуя на специфический рецептор на бета-клетках ПЖЖ – рецептор Y1. Имеются данные, что PYY снижает инсулинорезистентность тканей [15, 32].

В настоящее время точный механизм, посредством которого КМ увеличивает синтез PYY не описан. Имеются данные, что КМ опосредует активацию экспрессии гена PYY через Toll-подобные рецепторы TLR-4, -5 и -9. Неизвестно все ли ЭЭК экспрессируют эти рецепторы, и ответственны ли эти рецепторы в синтезе других гормонов, таких как ГПП-1, ГИП и др. [15].

Также имеются данные о влиянии КЦЖК на секрецию PYY. Так, по данным исследования Freeland и соавт., при ректальном введении ацетата увеличивается секреция ГПП-1 и PYY в крови [33]. В исследовании Brooks L. и соавт., стимуляция GPR43 приводит не только к увеличению секреции PYY и ГПП-1, но и к увеличению количества клеток продуцирующих PYY на 87% [34]. При этом стимуляция GPR41 КЦЖК не приводит к секреции PYY и ГПП-1 [23, 34].

Влияние КЦЖК на синтез РҮҮ также подтверждается рядом исследований, в которых повышенное потребление клетчатки (основной источник КЦЖК) связано с более высоким постпрандиальным уровнем РҮҮ [35, 36].

Глюкозозависимый инсулиноотропный пептид

Глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП) вырабатывается в ответ на пищевую нагрузку К-клетками в тонком кишечнике. Эффекты ГИП опосредуются через рецепторы ГИП, которые расположены на бета-клетках ПЖЖ, адипоцитах, в ЦНС. Подобно ГПП-1, ГИП вносит значительный вклад в постпрандиальную секрецию инсулина, участвует в пролиферации β -клеток ПЖЖ. Кроме этого, ГИП является адипогенным гормоном, так как он способствует поглощению липидов адипоцитами [32, 37].

По данным Lee и соавт., у мышей, получающих в качестве источника энергии мальтозу, отмечается повышение синтеза ГИП посредством связывания КЦЖК с GPR43. При связывании КЦЖК с GPR41 повышения концентрации в крови ГИП не наблюдается [38]. Это указывает на то, что только бутират и пропионат потенциально могут принимать участие в синтезе ГИП, так как бутират и пропионат имеют наибольшее сродство к GPR43. Ацетат взаимодействует в первую очередь с рецепторами GPR41, поэтому его связь с секрецией ГИП незначительна. В настоящее время имеется недостаточное количество данных, доказывающих вклад КМ и её метаболитов в регуляцию синтеза ГИП, в связи с чем необходимо проведение дальнейших исследований.

Грелин

Грелин – это гормон, вырабатываемый А-клетками желудка. В низкой концентрации грелин также вырабатывается в тонкой кишке, ПЖЖ, в семенниках, почках, головном мозге. Грелин является эндогенным лигандом гормона роста типа 1а. Рецептор грелина экспрессируется в передней доле гипофиза, в дугообразном ядре гипоталамуса, черной субстанции мозга, в островках ПЖЖ, в щитовидной железе и надпочечниках. Грелин обладает мощным адипогенным эффектом: он проходит через гематоэнцефалический барьер и действует на ядра гипоталамуса, ответственные за повышение секреции AgRP (агути-подобного пептида) и торможение секреции POMC. Также повышенный уровень грелина способствует развитию тревоги и депрессии [32, 39].

Имеются данные, что уровень грелина в крови снижается при добавлении пребиотиков [40] или бутирата [16]. Механизм влияния КЦЖК на секрецию грелина на данный момент не описан.

Также имеются данные о влиянии состава КМ на синтез грелина. В исследовании María Isabel Queiro-Ortuño и соавт., проведенном на модели крыс-самцов породы Sprague Dawley, уровень грелина в сыворотке крови отрицательно коррелировал с количеством бактерий, относящихся к родам *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и группе *Blautia coccoides–Eubacterium rectale* и положительно коррелировал с количеством представителей родов *Bacteroides* и *Prevotella* [41]. То, что колонизация кишечника *Bacteroides* и *Prevotella* ведет к увеличению синтеза

грелина, доказывает тот факт, что при повышенном потреблении конъюгированной линолевой кислоты, которая повышает количество *Bacteroides* и *Prevotella* в кишечнике, повышается уровень грелина у мышей в слизистой оболочке желудка [42]. Более того, имеются данные о том, что потребление капсаицина, алкалоида, содержащегося в стручковом перце, связано с увеличением соотношения Firmicutes/Bacteroidetes. Увеличение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes ассоциировано со снижением уровня грелина в крови [43].

На данный момент отсутствуют доказательства прямой связи между составом КМ и концентрацией грелина в плазме крови. Тем не менее, вышеописанные данные указывают на необходимость проведения дальнейших исследований, оценивающих влияние состава КМ на синтез грелина в желудке.

Серотонин

Серотонин вырабатывается энтерохромаффинными клетками, расположенными по всей длине ЖКТ в ответ на механическое раздражение. Серотонин, действуя на свои рецепторы, способствует усилению перистальтики кишечника, влияет на секрецию слизи энтероцитами, опосредует барьерную функцию кишечника, активирует липолиз и глюконеогенез в печени [37, 44]. Кроме того, серотонин является сигнальной молекулой нервной системы [37]. То, что КМ принимает участие в секреции серотонина доказывает исследование Jessica Yano и соавт., в котором прием антибиотиков приводит к снижению секреции серотонина у мышей [45].

Считается, что синтез серотонина снижается под действием КЦЖК (ацетата и бутирата), которые подавляют экспрессию триптофан-гидролазы 1 (Trh1) [46]. Этот фермент присутствует в энтерохромаффинных клетках и опосредует синтез серотонина.

Имеются данные, что такие бактерии как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus* и др. обладают способностью вырабатывать серотонин, γ -аминомасляную кислоту, нейротрофический фактор мозга, дофамин и норэпинефрин [45, 47].

Холецистокинин

Холецистокинин – гормон, вырабатываемый I-клетками, локализованными преимущественно в верхней трети тонкой кишки. Холецистокинин синтезируется при потреблении жирной и белковой пищи. Данный гормон принимает непосредственное участие в регуляции аппетита, опорожнении желудка и перистальтике кишечника. Участвует в высвобождении желчных кислот и ферментов ПЖЖ, необходимых для переваривания белков и жиров [37].

На данный момент имеются единичные данные, описывающие влияние КЦЖК на повышение уровня холецистокинина в плазме крови [48]. Кроме того, имеются данные, опровергающие влияние КМ и её метаболитов на синтез этого гормона. Так, после проведения бариатрической операции пациентам с ожирением изменений в концентрации уровня холецистокинина в крови не отмечается даже на фоне снижения массы тела и выраженного изменения состава КМ [49]. Таким образом, для подтверждения влияния КМ на синтез холецистокинина необходимы дальнейшие исследования.

ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА СИНТЕЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ГОРМОНОВ

Инсулин

Инсулин – это гормон, секретирующийся β -клетками ПЖ. Секреция инсулина регулируется уровнем глюкозы в крови посредством положительной обратной связи: усиливается при тенденции к росту гликемии. Инсулин обеспечивает поступление глюкозы в клетки, стимулирует синтез гликогена, тормозит глюконеогенез, что способствует снижению уровня глюкозы в крови. Также инсулин стимулирует синтез липидов и белков, способствует окислению кетонных тел в печени. Инсулин действует на другие гормоны: стимулирует секрецию соматотропина, пролактина, катехоламинов и др. и тормозит секрецию глюкагона, ГПП-1, PYY [50].

Несмотря на то что синтез инсулина опосредуется инкретинными гормонами, на образование которых влияют КМ и ее метаболиты, имеются данные о прямом влиянии КМ на секрецию инсулина.

β -Клетки ПЖЖ экспрессируют на своей мембране GPR43 и GPR41. Взаимодействие КЦЖК с этими рецепторами может как увеличивать, так и уменьшать синтез инсулина. Так, при взаимодействии КЦЖК (бутирата и пропионата) с GPR43, связанного с Gαq/11-субъединицей G-белка, происходит активация протеинкиназы C, что приводит к высвобождению ионов кальция из эндоплазматического ретикула. Повышение кальция в β -клетке способствует дегрануляции везикул и секреции инсулина. Кроме того, связывание КЦЖК как с GPR43, так и с GPR41 может приводить к снижению секреции инсулина. Скорее всего, это связано с Gαi/o-субъединицей G-белка, что приводит к ингибированию аденилатциклазы и снижению уровня цАМФ и кальция в клетке. Это приводит к снижению секреции инсулина β -клетками [51].

Считается, что связывание GPR43 с Gαq/11-субъединицей G-белка приводит к увеличению количества бета-клеток ПЖЖ. Связывание GPR41 с Gαi/o-субъединицей G-белка – не влияет на количество бета-клеток [51]. Так, в исследовании Medha Priyadarshini и соавт., повышение уровня КЦЖК у мышей было связано с увеличением экспрессии рецепторов GPR43 на мембране бета-клеток. Активация этого рецептора приводила к пролиферации β -клеток и секреции инсулина [52]. С другой стороны, отсутствие рецепторов GPR43 у крыс приводило к повышенной гибели бета-клеток [53, 54].

Отсутствие рецепторов GPR43 и GPR41 у мышей улучшает секрецию инсулина и толерантность к глюкозе, но не влияет на массу бета-клеток ПЖЖ [55]. Имеются данные, что ацетат ингибирует инкретин-опосредованную секрецию инсулина за счет связывания с рецептором GPR 41 [56]. Добавление бутирата к рациону питания приводит к инсулин-опосредованному снижению уровня глюкозы в крови, что объясняется связыванием бутирата преимущественно с рецептором GPR43 [57]. Так как на фоне полного отсутствия экспрессии GPR43 и GPR41 отмечается повышение уровня инсулина в крови, стоит предположить, что эффект GPR41 в обычных условиях доминирует над эффектом GPR43. Это приводит к ингибированию секреции инсулина. [51]. Однако эта гипотеза требует дальнейших подтверждений.

На данный момент отсутствуют какие-либо данные о влиянии КМ и ее метаболитов на синтез глюкагона, несмотря на то, что рецепторы GPR43 и GPR41 экспрессируются на α -клетках ПЖ.

Лептин

Лептин – это гормон, вырабатываемый адипоцитами. Лептин снижает аппетит и чувство голода за счет того, что он стимулирует секрецию анорексигенных гормонов в ядрах гипоталамуса и блокирует центр голода [32].

Действие КМ на секрецию лептина связано с синтезом активных метаболитов. По данным Zaibi и соавт., повышенные уровни пропионата и ацетата способствуют увеличению концентрации лептина в крови у мышей. При этом действие этих КЦЖК осуществляется посредством связывания с GPR43, которые имеются на адипоцитах. При стимуляции КЦЖК GPR41 синтез лептина не увеличивается [58].

Также имеются данные, подтверждающие роль состава КМ на синтез лептина. Так, в исследовании Queiro-Ortuño и соавт., была выявлена положительная корреляция уровня лептина с количеством *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в кишечнике и отрицательная корреляция уровня лептина с количеством бактерий из родов *Clostridium*, *Bacteroides* и *Prevotella* [41]. Однако в связи с недостаточным количеством данных, необходимы дальнейшие исследования, подтверждающие влияние состава КМ и её метаболитов на синтез лептина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данный момент накоплено достаточно данных, доказывающих тот факт, что КМ является «эндокринным органом». Большинство активных метаболитов КМ (индол, КЦЖК, H_2S) участвуют в активации синтеза гормонов ЭЖ, адипоцитами, клетками желудка, ПЖЖ. Более того, имеются данные, указывающие на то, что сами бактерии синтезируют ряд гормонов. Однако большинство исследований проведено на животных или на малой выборке пациентов. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы подтвердить влияние КМ и её активных метаболитов на секрецию гормонов, выявить и изучить гены, рецепторы, ферменты, которые активируются посредством КМ, определить последовательность молекулярных реакций, участвующих в активации ЭЖ кишечника и клеток периферических органов, участвующих в синтезе гормонов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. К.Г. Лобанова – поиск и анализ данных литературы, написание статьи; О.Ш. Ойноктинова – поиск и анализ данных литературы, написание статьи; Т.Ю. Демидова – анализ данных литературы, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной новизны статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hugon P, Dufour JC, Colson P, et al. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *Lancet Infect Dis*. 2015 Oct;15(10):1211-1219. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00293-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00293-5). Epub 2015 Aug 23.
- Jazani N, Savo J, Lustgarten M, Lau W, Vaziri N. Impact of Gut Dysbiosis on Neurohormonal Pathways in Chronic Kidney Disease. *Diseases*. 2019. doi: <https://doi.org/10.3390/diseases7010021>
- Qin J, Li R, et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59-65. doi: <https://doi.org/10.1038/nature08821>
- Ulker I, Yildiran H. The effects of bariatric surgery on gut microbiota in patients with obesity: a review of the literature. *Biosci Microbiota Food Health*. 2019;38(1):3-9. doi: <https://doi.org/10.12938/bmfh.18-018>
- O'Hara A, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006 Jul;7(7): 688-693. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731>
- Sternini C, Anselmi L, Rozengurt E. Enteroendocrine cells: a site of 'taste' in gastrointestinal chemosensing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008 Feb;15(1):73-78. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3282f43a73>
- Stappenbeck T, Hooper L, Gordon J. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Nov 26;99(24):15451-15455. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.202604299>
- Kelly J, Kennedy P, et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:392. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00392>
- Jakobsson H, Rodrigues-Pineiro A, et al. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Rep*. 2015;16(2):164-177. doi: <https://doi.org/10.15252/embr.201439263>
- Geirnaert A, Calatayud M, Grootaert C, et al. Butyrate-producing bacteria supplemented in vitro to Crohn's disease patient microbiota increased butyrate production and enhanced intestinal epithelial barrier integrity. *Sci Rep*. 2017;7(1):11450. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11734-8>
- Yan H, Ajuwon KM. Butyrate modifies intestinal barrier function in IPEC-J2 cells through a selective upregulation of tight junction proteins and activation of the Akt signaling pathway. Koval M, ed. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179586. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179586>
- Round JL, Lee SM, Li J, et al. The Toll-Like Receptor 2 Pathway Establishes Colonization by a Commensal of the Human Microbiota. Koval M, ed. *Science (80-)*. 2011;332(6032):974-977. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1206095>
- De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Zitoun C, Duchamp A, Bäckhed F, Mithieux G. Microbiota-Produced Succinate Improves Glucose Homeostasis via Intestinal Gluconeogenesis. Koval M, ed. *Cell Metab*. 2016;24(1):151-157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.013>
- Mithieux G, Gautier-Stein A. Intestinal glucose metabolism revisited. Koval M, ed. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(3):295-301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.04.008>
- Mihai Covasa, Richard W. Stephens, et al. Intestinal Sensing by Gut Microbiota: Targeting Gut Peptides. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 82. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00082>
- Lin HV, Frassetto A, et al. Butyrate and Propionate Protect against Diet-Induced Obesity and Regulate Gut Hormones via Free Fatty Acid Receptor 3-Independent Mechanisms. *PLoS One*. 2012;7(4):e35240. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035240>
- Céline Gérard and Hubert Vidal. Impact of Gut Microbiota on Host Glycemic Control. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:29. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00029>
- Tolhurst G, Heffron H, et al. Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012 Feb;61(2):364-371. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1019>
- Wang A, Gu Z, Heid B, et al. Identification and characterization of the bovine G protein-coupled receptor GPR41 and GPR43 genes. *J Dairy Sci*. 2009 Jun;92(6):2696-705. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2037>
- Zhanguo Gao, Jun Yin, et al. Butyrate Improves Insulin Sensitivity and Increases Energy Expenditure in Mice. *Diabetes*. 2009 Jul;58(7):1509-1517. doi: <https://doi.org/10.2337/db08-1637>
- Yadav H, Lee J-H, Lloyd J, Walter P, Rane SG. Beneficial Metabolic Effects of a Probiotic via Butyrate-Induced GLP-1 Hormone Secretion. *J Biol Chem*. 2013;288(35):25088-25097. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.452516>
- Psichas A, Sleeth ML, et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int J Obes (Lond)*. 2015 Mar;39(3):424-429. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.153>
- Christiansen CB, Gabe MB, Svendsen B, et al. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018 Jul 1;315(1):G53-G65. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00346.2017>
- Pichette J, Fynn-Sackey N, Gagnon J. Hydrogen Sulfide and Sulfate Prebiotic Stimulates the Secretion of GLP-1 and Improves Glycemia in Male Mice. *Endocrinology*. 2017 Oct 1;158(10):3416-3425. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2017-00391>
- Catalin Chimerele, Edward Emery, et al. Bacterial Metabolite Indole Modulates Incretin Secretion from Intestinal Enteroendocrine L Cells. *Cell Rep*. 2014 Nov 20;9(4):1202-1208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.10.032>
- Simon MC, Strassburger K, Nowotny B, et al. Intake of Lactobacillus reuteri improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: a proof of concept. *Diabetes Care*. 2015 Oct;38(10):1827-34. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-2690>
- Paul M. Ryan, Elaine Patterson, et al. Recombinant Incretin-Secreting Microbe Improves Metabolic Dysfunction in High-Fat Diet Fed Rodents. *Sci Rep*. 2017;7:13523. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14010-x>
- Grasset E, Puel A, Charpentier J, et al. A Specific Gut Microbiota Dysbiosis of Type 2 Diabetic Mice Induces GLP-1 Resistance through an Enteric NO-Dependent and Gut-Brain Axis Mechanism. *Cell Metab*. 2017;25(5):1075-1090.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.013>
- Yamane S, Inagaki N. Regulation of glucagon-like peptide-1 sensitivity by gut microbiota dysbiosis. *J Diabetes Investig*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12762>
- Rowland KJ, Brubaker PL. The "cryptic" mechanism of action of glucagon-like peptide-2. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011 Jul;301(1):G1-8. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00039.2011>
- Cani PD, Possemiers S, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*. 2009 Aug; 58(8): 1091-1103. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2008.165886>
- Загоскин П.П., Загоскина И.П., Савельева Н.А., Ляляев В.А. Современные подходы к проблеме регуляции массы тела (обзор). – СТМ, 2014. – Т. 6. – №3. – С. 104-117. eLIBRARY ID: 21810663. УДК: 616.39-056.52-08. [Zagoskin PP, Zagoskina I.P., Savelieva N.A., Lyalyaev V.A. Modern Approaches to the Problem of Body Weight Regulation (Review). *Sovremennyye tehnologii v medicine* 2014;6(3):104-117. (in Russ.) eLIBRARY ID: 21810663]
- Freeland KR, Wolever TM. Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor- α . *Br J Nutr*. 2010 Feb;103(3):460-6. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114509991863>
- Brooks L, Viardot A, Tsakmaki A, et al. Fermentable carbohydrate stimulates FFAR2-dependent colonic PYY cell expansion to increase satiety. *Mol Metab*. 2017;6(1):48-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.10.011>
- Cani PD, Lecourt E, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr*. 2009 Nov;90(5):1236-43. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28095>
- Cani PD. Crosstalk between the gut microbiota and the endocannabinoid system: impact on the gut barrier function and the adipose tissue. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Jul;18 Suppl 4:50-3. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03866.x>
- Martin AM, Sun EW, Rogers GB, Keating DJ. The Influence of the Gut Microbiome on Host Metabolism Through the Regulation of Gut Hormone Release. *Front Physiol*. 2019;10. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00428>
- Lee EY, Zhang X, Miyamoto J, et al. Gut carbohydrate inhibits GIP secretion via a microbiota/SCFA/FFAR3 pathway. *J Endocrinol*. 2018 Dec 1;239(3):267-276. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0241>

39. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):36-59. doi: <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0585-0>
40. Cani PD, Dewever C, Delzenne NM. Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagon-like peptide-1 and ghrelin) in rats. *Br J Nutr*. 2004 Sep;92(3):521-6. doi: <https://doi.org/10.1079/bjn20041225>
41. Queipo-Ortuño MI, Seoane LM, et al. Gut Microbiota Composition in Male Rat Models under Different Nutritional Status and Physical Activity and Its Association with Serum Leptin and Ghrelin Levels. *PLoS One*. 2013;8(5):e65465. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065465>
42. Chaplin A, Parra P, Serra F, Palou A. Conjugated Linoleic Acid Supplementation under a High-Fat Diet Modulates Stomach Protein Expression and Intestinal Microbiota in Adult Mice. Alemany M, ed. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125091. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125091>
43. Kang C, Zhang Y, Zhu X, et al. Healthy Subjects Differentially Respond to Dietary Capsaicin Correlating with Specific Gut Enterotypes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec;101(12):4681-4689. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2786>
44. Lund ML, Egerod KL, Engelstoft MS, et al. Enterochromaffin 5-HT cells - A major target for GLP-1 and gut microbial metabolites. *Mol Metab*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.03.004>
45. Jessica M. Yano, Kristie Yu, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015. Apr 9;161(2):264-276. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>
46. Reigstad CS, Salmonson CE, III JFR, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J*. 2015;29(4):1395-1403. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.14-259598>
47. Hata T, Asano Y, Yoshihara K, et al. Regulation of gut luminal serotonin by commensal microbiota in mice. Tache Y, ed. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180745. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180745>
48. Sileikiene V, Mosenthin R, Bauer E, et al. Effect of ileal infusion of short-chain fatty acids on pancreatic prandial secretion and gastrointestinal hormones in pigs. *Pancreas*. 2008;37(2):196-202. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31816386f4>
49. Federico A, Dallio M, Tolone S, et al. Gastrointestinal Hormones, Intestinal Microbiota and Metabolic Homeostasis in Obese Patients: Effect of Bariatric Surgery. *In Vivo*. 2016;30(3):321-30.
50. Верин В.К., Иванов В.В. Гормоны и их эффекты. Справочник. — Санкт-Петербург, 2012. — С. 69-72. [Verin VK, Ivanov VV. Hormones and their effects. Reference guide. Saint-Petersburg, 2012:69-72 (in Russ.).]
51. Liu J-L, Segovia I, Yuan X-L, Gao Z. Controversial Roles of Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids (SCFAs) on Pancreatic β -Cell Growth and Insulin Secretion. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):910. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21030910>
52. Priyadarshini M, Wicksteed B, Schiltz GE, Gilchrist A, Layden BT. SCFA Receptors in Pancreatic β Cells: Novel Diabetes Targets? *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(9):653-664. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.03.011>
53. Villa SR, Priyadarshini M, Fuller MH, et al. Loss of Free Fatty Acid Receptor 2 leads to impaired islet mass and beta cell survival. *Sci Rep*. 2016;6(1):28159. doi: <https://doi.org/10.1038/srep28159>
54. McNelis JC, Lee YS, Mayoral R, et al. GPR43 Potentiates β -Cell Function in Obesity. *Diabetes*. 2015;64(9):3203-3217. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-1938>
55. Tang C, Ahmed K, Gille A, et al. Loss of FFA2 and FFA3 increases insulin secretion and improves glucose tolerance in type 2 diabetes. *Nat Med*. 2015;21(2):173-177. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3779>
56. Yamashita H, Fujisawa K, Ito E, et al. Improvement of Obesity and Glucose Tolerance by Acetate in Type 2 Diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) Rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007;71(5):1236-1243. doi: <https://doi.org/10.1271/bbb.60668>
57. Zhang L, Du J, Yano N, et al. Sodium Butyrate Protects Against High Fat Diet-Induced Cardiac Dysfunction and Metabolic Disorders in Type II Diabetic Mice. *J Cell Biochem*. 2017;118(8):2395-2408. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.25902>
58. Zaibi MS, Stocker CJ, O'Dowd J, et al. Roles of GPR41 and GPR43 in leptin secretory responses of murine adipocytes to short chain fatty acids. *FEBS Lett*. 2010;584(11):2381-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.04.027>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Лобанова Кристина Геннадьевна [Kristina G. Lobanova, MD]; адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovityanova street, 117997 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3656-0312>; eLibrary SPIN: 6044-1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Ойноткинова Ольга Шонкоровна, д.м.н., профессор [Olga S. Oynotkinova, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9856-843>; SPIN-код: 7783-6965; e-mail: olga-oynotkinova@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Демидова Д.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.Ш. Кишечная микробиота как эндокринный орган // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №3. – С. 299–306. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12457>

TO CITE THIS ARTICLE:

Demidova TY, Lobanova KG, Oynotkinova OS. Gut microbiota is an endocrine organ. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):299–306. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12457>