
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

ЭНДОКРИННЫЕ СВОЙСТВА МИКРОБИОТЫ

© 2025 г. К. В. Соболь^{1,*}

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: reep9@yandex.ru

Поступила в редакцию 23.09.2024 г.

После доработки 27.10.2024 г.

Принята к публикации 20.11.2024 г.

Микробиота и макроорганизм находятся в постоянном взаимодействии друг с другом. Симбионтная микробиота принимает участие в выполнении ряда важных физиологических, биохимических и нейроэндокринных функций макроорганизма. Метаболическая активность микробиоты в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) помогает переваривать пищу, усваивать питательные вещества и извлекать энергию. Микробиота ЖКТ участвует в процессах метаболизма белков, жиров и углеводов, в процессах глюконеогенеза и гликогенолиза, а также влияет на чувство голода и насыщения. Помимо этого, микробиоту часто рассматривают как метаболически активный «орган», поскольку мощность метаболических реакций микробиоты кишечника сравнима с таковой печени организма-хозяина. Микробиота продуцирует аутоиндукторы (квorum-чувствительные вещества), гормоны, нейромедиаторы, короткоцепочечные жирные кислоты, вторичные жирные кислоты, факторы роста, газообразные молекулы и множество других активных веществ. Микробные метаболиты обеспечивают основную коммуникацию между организмом хозяина и его микробным сообществом и имеют огромное значение для нормального функционирования макроорганизма, начиная с внутриутробного развития и кончая процессами старения. Более того, изменение метаболической активности и/или соотношения разных видов микроорганизмов может приводить к различным метаболическим нарушениям организма-хозяина. Верно и обратное, нарушение метаболизма организма-хозяина может приводить к изменению видового состава микробиоты. В данном обзоре описано влияние микробиоты и ее метаболитов на нейроэндокринные функции макроорганизма и описаны соответствующие механизмы этого влияния.

Ключевые слова: кишечная микробиота, нейромедиаторы, короткоцепочечные жирные кислоты, глюкагоноподобный пептид-1, желчные кислоты, грелин, лептин, нейротрофические факторы, факторы роста, стероидные гормоны

DOI: 10.31857/S0869813925010015, **EDN:** ULBGZT

ВВЕДЕНИЕ

Микробиота и макроорганизм (организм хозяина) представляют собой симбиотическую систему, в которой они постоянно взаимодействуют друг с другом. Симбионтная микробиота принимает участие как в выполнении ряда важных физиологических функций макроорганизма, так и в регуляции психики человека [1–8]. Микробиота под-

держивает биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие макроорганизма, необходимое для сохранения здоровья [1–3, 5, 7, 8].

Выделяют 4 основных биотопа у человека: желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), в котором сосредоточено более 60% всей микробиоты, кожные покровы, дыхательные пути и урогенитальная система. В последнее время обнаружено наличие микробиоты и/или ее продуктов в местах, считавшихся стерильными, такими как кровь и сосуды [9].

Некоторые факторы могут влиять на состав микробиоты, например, такие как инфекции, болезни, диеты и прием антибиотиков, хирургическое вмешательство, но, как правило, состав микробиоты стремится вернуться к стабильному состоянию, характерному до воздействия, как только неблагоприятные факторы исчезнут [4]. Следует отметить, что микробиота пожилых людей отличается от микробиоты молодых, что может быть следствием ухудшения состояния здоровья с возрастом.

Кишечник населен микроорганизмами в количестве 10^{13} – 10^{14} , что в десять раз больше количества человеческих клеток в нашем организме, и микробиом содержит в 150 раз больше генов, чем геном человека [7]. Такое количество генов позволяет микробиоте участвовать в широком спектре биохимической и метаболической активности организма хозяина. Число видов бактерий сильно варьирует у отдельных индивидуумов, однако считается, что микробиом взрослого человека состоит из более чем 1000 видов и 7000 штаммов [10]. Среди бактерий преобладают в основном строгие анаэробы. Помимо бактерий в микробиом входят вирусы, простейшие, грибы и археи. Микробиом в значительной степени определяется двумя бактериальными типами: *Bacteroidota* (ранее *Bacteroidetes*) и *Bacillota* (ранее *Firmicutes*). Другие типы: *Pseudomonadota* (ранее *Proteobacteria*), *Actinomycetota* (ранее *Actinobacteria*), *Fusobacteriota* (ранее *Fusobacteria*), *Verrucomicrobiota* (ранее *Verrucomicrobia*) и археи (*Euryarchaeota*) присутствуют в относительно низких количествах [11, 12].

МЕТАБОЛИТЫ МИКРОБИОТЫ

Метаболическая активность микробиоты в ЖКТ помогает переваривать пищу, усваивать питательные вещества и извлекать энергию. Микробиота ЖКТ участвует в процессах метаболизма белков, жиров и углеводов, в процессах глюконеогенеза и гликогенолиза, а также влияет на чувство голода и насыщения [1, 3, 7, 8, 13]. Помимо этого, микробиоту часто рассматривают как метаболически активный «орган», который продуцирует атоиндуекторы (кворум-чувствительные вещества), гормоны, нейромедиаторы, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), вторичные желчные кислоты (ЖК), факторы роста, газообразные молекулы и множество других активных веществ [1, 3, 5–8, 14–18] (табл. 1).

Микробные метаболиты, вырабатываемые в кишечнике, обеспечивают основную коммуникацию между организмом хозяина и его микробным сообществом [3, 5, 6, 8, 16]. Мощность метаболических реакций микробиоты ЖКТ кишечника сравнима с тканевой печени, поэтому микробиоту можно рассматривать как дополнительный орган макроорганизма [7, 25]. Некоторые микробные метаболиты могут проникать через кишечный барьер и в гораздо меньшей степени через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [26–29].

Почти вся кровь, исходящая из пищеварительного тракта, проходит через воротную вену и попадает непосредственно в печень, которая нейтрализует и удаляет вредные вещества, включая токсичные метаболиты микробиоты. Другое количество метаболитов микробиоты, которое попадает в общий кровоток либо без изменений, либо под действием печеночных ферментов, превращаясь в биологически активные вещества [30], достигает соответствующих органов-мишеней [6]. Помимо этого, микробиота и ее метаболиты могут стимулировать высвобождение гормонов из соответствующих клеток ЖКТ. Таким образом проявляется эндокринное действие микробиоты [5–7, 14]. Концентрация

Таблица 1. Различные метаболиты микробиоты, влияющие на метаболизм и функции макроорганизма *

Класс вещества	Пример вещества	Синтезирующие микроорганизмы
Нейротрансмиттеры	Серотонин (5-HT)	<i>Escherichia coli, Rhodospirillum rubrum, Streptococcus faecalis, Candida guilliermondii, Bacillus cereus, Bacillus subtilis, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis</i>
	Норадреналин	<i>Saccharomyces cerevisiae, Bacillus subtilis, Staphylococcus aureus, Proteus vulgaris.</i> Патогенные штаммы: <i>Escherichia coli</i>
	Дофамин	<i>Bacillus cereus, Bacillus subtilis, E. coli, Staphylococcus aureus, Lactococcus, Lactobacillus, Streptococcus</i>
	Гистамин	<i>Lactobacillus, Lactococcus, Clostridium, Streptococcus, Bacteroides, Enterococcus</i>
	ГАМК	<i>Lactobacillus, Bifidobacterium, Propionibacterium, Enterococcus, Leuconostoc, Pediococcus, Bacteroides</i>
	Ацетилхолин	<i>Lactobacillus, E. coli, Staphylococcus aureus, B. subtilis</i>
Прекурсоры нейроактивных веществ	Глутамат	<i>Corynebacterium glutamicum, Brevibacterium lactofermentum, Brevibacterium flavum, Lactobacillus</i>
	Триптофан, L-дофа (леводопа) Кинуренин	<i>E. coli, Bifidobacterium</i>
КЦЖК	Ацетат, бутират, пропионат, валерат	<i>Bacteroides, Bifidobacterium, Propionibacterium, Eubacterium, Lactobacillus, Clostridium, Roseburia, Prevotella</i>
Метаболиты холина	Триметиламин, диметилглицин	<i>Anaerococcus, Clostridium, Edwardsiella, Escherichia fergusonii, Proteus, Providencia</i>
Аминокислоты	Аспарагиновая, глутаминовая, ГАМК, глицин, триптофан, валин	<i>E. coli, Lactobacillus, Corynebacterium glutamicum, Brevibacterium lactofermentum, Brevibacterium flavum, Bifidobacterium</i>
Гормоны**	Пептид тирозин-тиrosин (PYY), грелин, лептин, глюкагон-подобный пептид, инсулин, кальцитонин, гонадотропин, окситоцин	<i>Lactobacillus, E. coli, Saccharomyces cerevisiae, Staphylococcus, Progenitor cryptocides</i>
Пептиды***	Бета-эндорфин, инсулин, нейротрофические факторы и факторы роста	<i>E. coli, Lactobacillus</i>

Таблица 1. Окончание

Класс вещества	Пример вещества	Синтезирующие микроорганизмы
Стероиды	Эстрадиол, Прогестерон	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Mycobacterium</i> , <i>Rhodococcus</i> , <i>Gordonia</i>
Липиды	Конъюгированные жирные кислоты, холестерин, фосфатидилхолины, триглицериды, ЛПС	<i>Clostridium</i> , бактерии из <i>Bacteroidota</i> , <i>Bacillota</i>
Неорганические соединения	Оксид азота (NO) H_2S , CO_2 , CH_4	<i>E. coli</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Pseudomonas stutzeri</i> , <i>Pseudomonas aureofaciens</i> , <i>Thiobacillus denitrificans</i> , <i>Dictyostellium discoideum</i>
Витамины	Витамины группы В, витамин К	<i>Lactobacillus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>Ashbya gossypii</i>

Примечание. * [1, 18–24]. В таблице представлены наиболее известные и идентифицированные метаболиты. Помимо этого, существуют базы данных, в которых подробно описаны метаболиты микробиоты, определяемые современными газ-хромато-масс-спектрометрическими и другими методами [24]. ** Кишечная микробиота может стимулировать высвобождение некоторых гормонов из эндокринных клеток макроорганизма (см. ниже). *** Образование некоторых пептидов также может стимулироваться микробиотой.

биологически активных веществ микробиоты может достигать значительных величин и существенно различаться у разных людей [6]. Основное влияние микробиоты на макроорганизм осуществляется через метаболиты и физиологически активные вещества, производимые как микробиотой, так и макроорганизмом в ответ на присутствие микробиоты и ее метаболитов. Учитывая столь многогранное влияние микробиоты на макроорганизм, изучают отдельные оси взаимодействия микробиоты и систем макроорганизма, такие как нервная, сердечно-сосудистая, иммунная, скелетная, мочевыделительная система, легочная и эндокринная. Также рассматривают влияние микробиоты на отдельные органы и ткани, например, такие как печень, почки и кожа. Микробиота также участвует в эпигенетической регуляции генов макроорганизма [31, 32].

В настоящем обзоре представлены данные по нейроэндокринному влиянию микробиоты и ее метаболитов на макроорганизм и описаны соответствующие механизмы этого влияния.

РЕЦЕПТОРЫ РАСПОЗНАВАНИЯ КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР МИКРООРГАНИЗМОВ

Помимо синтеза гормоноподобных соединений, микроорганизмы имеют специфические рецепторы для связывания подобных веществ. Рецепторы микроорганизмов позволяют им обмениваться специальными молекулярными сигналами (автоиндукторами) для большей выживаемости. Данный феномен кооперативной чувствительности получил название (*quorum sensing* (QS) или чувство кворума). QS позволяет регулировать экспрессию генов и численность микробной популяции посредством коммуникации с автоиндукторами [33–39]. QS у патогенных бактерий связан с образованием биопленок и регуляцией вирулентности [1, 34]. Интересным является тот факт, что

макроорганизм посредством своих рецепторов может воспринимать QS сигналы и тем самым выстраивать свой ответ и защиту организма-хозяина на вторжение патогенов [37, 40]. Например, арил-гидрокарбоновый рецептор (AhR) организма хозяина способен определить тип и количество QS молекул и таким образом помогать защищать макроорганизм от инфекций [40]. Однако соответствующие рецепторы и сигнальные пути еще недостаточно изучены [40, 41]. Не исключено, что подобная настройка в клеточном ответе макроорганизма существует и в отношении других метаболитов микробиоты, которые представлены в табл. 1, а также тех, которые в настоящий момент еще не идентифицированы.

Следует отметить, что хемосигнальные системы прокариот и эукариот обладают многими сходными чертами [33, 35]. Согласно эндосимбиотической гипотезе, элементы сигнальных систем (рецепторы и сопряженные с ними белки, ферменты, генерирующие вторичные посредники и т. п.) могли быть привнесены в развивающуюся эукариотическую клетку прокариотическими симбионтами [33, 35, 42]. Здесь следует отметить тот факт, что некоторые нейротрансмиттеры и гормоны макроорганизма могут стимулировать рецепторы микроорганизмов и участвовать в перекрестных клеточных реакциях. С другой стороны, микробиота и ее метаболиты могут активировать клеточные рецепторы макроорганизма, тем самым непосредственно участвовать в физиологических реакциях организма-хозяина. Такими рецепторами являются паттерн-распознающие рецепторы, например, толл-подобные рецепторы (TLR), NOD-подобные рецепторы, лектин-подобные рецепторы С типа и др., которые распознают клеточные структуры микроорганизмов и участвуют в иммунном ответе макроорганизма [43–45]. Эти рецепторы активируют специфические внутриклеточные сигнальные механизмы для образования транскрипционных факторов, таких как NF-кВ или белок-активатор 1 (AP-1), которые индуцируют гены, необходимые для антимикробного иммунитета [43, 44].

TLR экспрессируются не только иммунными клетками, но также и другими клетками макроорганизма, в том числе эпителиоцитами кожи, слизистых оболочек респираторного, кишечного и мочевыводящего трактов, эндотелиоцитами, мышечными клетками, кардиомиоцитами, фибробластами, нейронами энтеральной нервной системы (ЭНС) и другими клетками. TLR могут участвовать в патологии сердечно-сосудистой системы [46] и передаче сигнала в ЭНС [47].

Помимо паттерн-распознающих рецепторов, микробиота и ее продукты активируют рецепторы, сопряженные с G-белками (GPCR) [48], которые активируются КЦЖК [3, 7, 32, 35, 48–50] и другими метаболитами микробиоты [3, 51–53]. Более того, нейротрансмиттеры, продуцируемые микробиотой, активируют соответствующие рецепторы организма-хозяина, тем самым оказывая определенное влияние на физиологию макроорганизма.

Микробиота способна вырабатывать метаболиты, которые еще не идентифицированы, тем не менее они стимулируют клеточные реакции макроорганизма. Например, ферментационные среды микроорганизмов (супернатанты) стимулируют внутриклеточные механизмы передачи сигнала в различных тканях макроорганизма [20, 52–55]. Так, было показано, что продукты ферментации лактобацилл обладают значительным потенциалом по высвобождению кальция из внутриклеточных депо и стимуляции рецептор-управляемого входа кальция в различных типах клеток и тканей [20, 54]. Предполагается, что эти процессы могут быть вовлечены GPCR [20]. Бактериальный супернатант *Akkermansia muciniphila* также стимулировал повышение внутриклеточного кальция в энтероэндокринных клетках, однако при этом наблюдалось нарушение активности митохондрий и стимуляция экспрессии альфа-синуклеина [55]. Таким образом, микробиота органически встроена в биохимию и физиологию макроорганизма, и ее действительно можно рассматривать как часть диффузной нейроэндокринной системы макроорганизма.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТОВ МИКРОБИОТЫ НА МАКРООРГАНИЗМ

Как ранее отмечалось, микробиота способна продуцировать нейромедиаторы, КЦЖК, вторичные желчные кислоты, факторы роста, газообразные молекулы и множество других активных веществ [3, 5–8, 14–17] (табл. 1). Ниже подробнее рассматриваются те вещества, которые микробиота может продуцировать и/или стимулировать их высвобождение из соответствующих компартментов макроорганизма. Очевидно, что список этих веществ далеко не полный.

Короткоцепочечные жирные кислоты

КЦЖК — это ациклические карбоновые кислоты с числом атомов углерода не более 6. В организме человека они продуцируются как в ходе нормального клеточного метаболизма, так и в результате ферментации пищевых волокон кишечной микробиотой [7, 56–61]. Основными считаются уксусная (C2 – число атомов углерода), пропионовая (C3) и масляная кислоты (C4). Также образуются муравьиная (C1), валериановая (C5), капроновая (C6) кислоты и их производные (табл. 2). Бактериями, которые синтезируют КЦЖК, являются в основном *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Roseburia* и *Prevotella* [57] (табл. 2).

Таблица 2. Короткоцепочечные органические кислоты, синтезируемые микробиотой в кишечнике

Название	Основные виды/рода бактерий, продуцирующие КЦЖК	Ссылки
Муравьиная кислота (формиат)	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Erysipelatoclostridium</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Dorea</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Escherichia</i>	[58, 59]
Уксусная кислота (ацетат)	<i>Prevotella</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Blautia hydrogenotrophica</i> , <i>Ruminococcus</i>	[60]
Пропионовая кислота (пропионат)	<i>Phascolarctobacterium succinatutens</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Dialister</i> , <i>Megasphaera elsdenii</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Coprococcus catus</i> , <i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>Ruminococcus obeum</i> , <i>Salmonella</i>	[59, 60]
Масляная кислота (бутират)	<i>Eubacterium hallii</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Anaerostipes caccae</i> , <i>Clostridium leptum</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Roseburia intestinalis</i> , <i>Coprococcus catus</i>	[59–61]
Валериановая кислота (валерат)	<i>Clostridium</i>	[58, 59]
Молочная кислота (лактат)	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Eubacterium</i>	[61]

Концентрация КЦЖК не одинакова в разных разделах ЖКТ. Наивысшая концентрация КЦЖК наблюдается в слепой и толстой кишке. Концентрация КЦЖК зависит от количества потребляемых пищевых волокон и может значительно варьировать у разных людей [62]. Уксусная, пропионовая и масляная кислоты могут легко абсорбироваться через апикальную мембрану колоноцитов [63]. Примерно 90% образующихся КЦЖК всасываются в толстом кишечнике, а затем транспортируются через воротную вену в печень [64], но

лишь небольшое количество достигает большого круга кровообращения и используется организмом-хозяином в качестве энергии [56] (рис. 1). Механизмы действия КЦЖК многочисленны: они повышают целостность кишечного [49] и ГЭБ [27], стимулируют перистальтику ЖКТ, модулируют воспалительный и иммунный ответ [3, 49, 50], влияют на метаболизм глюкозы и липидов [3, 13, 50, 60], а также обладают нейропротекторным и эпигенетическим действием, влияя на экспрессию генов [3, 32, 49, 50]. Помимо КЦЖК, микробиота участвует в метаболизме жирных кислот со средней длиной цепи (C₆ - 12), а также длинноцепочечных жирных кислот (C > 13). Все жирные кислоты активируют соответствующие рецепторы различных клеток макроорганизма. Следует отметить, что активация рецепторов жирными кислотами осуществляется как таковыми, получаемыми макроорганизмом из пищевых ингредиентов, так и синтезируемыми микробиотой.

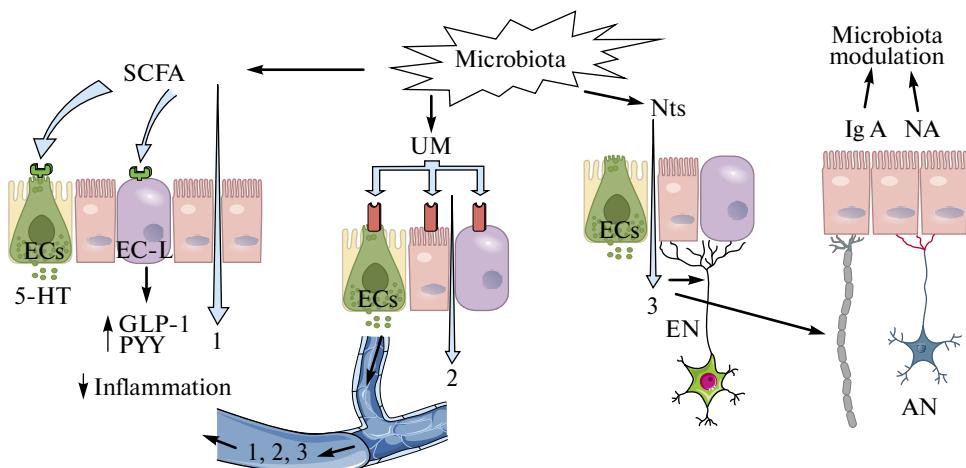


Рис. 1. Влияние микробиоты и ее метаболитов на эндокринные функции макроорганизма. В результате ферментации пищевых продуктов и волокон образуются КЦЖК (SCFA) и другие метаболиты микробиоты в просвете кишечника. КЦЖК стимулируют рецепторы GPR-41/43, в результате энтероэндокринные L-клетки (EC-L) высвобождают GLP-1 и PYY (см. ниже). Также КЦЖК могут стимулировать пролиферацию L-клеток. Энтерохромаффинные клетки (ECs) в результате стимуляции GPR-41/43 высвобождают 5-HT. КЦЖК и другие метаболиты микробиоты, например, триптамин, могут оказывать прокинетическое действие на ЖКТ. Неидентифицированные продукты микробиоты (UM) могут стимулировать ECs и EC-L, а также эндотелиальные (E) клетки. Нейротрансмиттеры (Nts), синтезируемые микробиотой, могут влиять как на энтеральные (EN) нейроны, так и на блуждающий нерв (vagus). КЦЖК, UM и нейротрансмиттеры, которые проникают через эпителиальный барьер (соответственно 1, 2 и 3), могут проявлять как паракринное, так и эндокринное действие, проникая в портальную систему печени. Макроорганизм может модулировать состав и количество микроорганизмов, например, через высвобождение иммуноглобулина A (IgA) и через высвобождение норадреналина (NA) адренергическими нейронами (AN). Также состав микробиоты модулируется самими продуктами микроорганизмов, например, КЦЖК, UM и нейротрансмиттерами, которые в этом случае могут выступать как медиаторы кворумной сигнализации. Не показано сложное взаимодействие микробиоты и иммунных клеток, а также взаимодействие с ферментативной системой макроорганизма, включающей ферменты и пристеночное пищеварение. **Условные обозначения:** Microbiota – микробиота, SCFA – short chain fatty acids (короткоцепочечные жирные кислоты, КЦЖК), UM – uncharacterized microbial products (неидентифицированные продукты микробиоты), Nts – neurotransmitters (нейротрансмиттеры: глутамат, GABA, ацетилхолин, серотонин, катехоламины, гистамин), GPR-41/43 – receptors SCFA (рецепторы КЦЖК), EC-L – intestinal enteroendocrine L-type cells (энтероэндокринные клетки L-типа), ECs – enterochromaffin cells (энтерохромаффинные клетки), E – endothelial cells (эндотелиальные клетки), 5-HT – serotonin (серотонин), GLP-1 – glucagon-like peptide 1 (глюкагоноподобный пептид-1), PYY – peptide YY (пептид YY), vagus – блуждающий нерв, EN – enteric neuron (энтеральный нейрон) AN – adrenergic neuron (адренергический нейрон), NE – norepinephrine (норадреналин), IgA – immunoglobulin A (иммуноглобулин A).

При создании рисунка были частично использованы графические элементы Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>)

КЦЖК активируют рецептор, связанный с G-белком (GPCR), на плазматической мембране клеток-мишеней, который широко распространен у млекопитающих [32, 35, 49, 50]. КЦЖК, в основном пропионат и ацетат, активируют как минимум два типа рецепторов, связанных с G белками, а именно: Gpr41 (FFAR3) и Gpr43 (FFAR2). Эти рецепторы широко экспрессируются в дистальном отделе тонкой кишки, а также на адипоцитах и в толстом кишечнике [3, 7, 13] (рис. 1). Предполагается, что микробиота посредством передачи сигналов через КЦЖК-Gpr43 может регулировать иммунную и воспалительную реакции макроорганизма [65]. Ацетат и пропионат влияют на накопление липидов и ингибирование липолиза в основном через Gpr43. Gpr41 вовлечен в микробиота-зависимую регуляцию процессов, связанных с ожирением, и в продукцию лептина [3, 66]. КЦЖК проникают через гематоэнцефалический барьер [27] и могут захватываться глией и в меньшей степени нейронами, в которых они, как полагают, являются одним из источников энергии для клеток [3]. КЦЖК принимают участие в синтезе и высвобождении нейротрансмиттеров [67]. КЦЖК также способны увеличивать синтез дофамина и соответствующие катехоламины через индукцию тирозингидроксилазы, которая является ключевым ферментом в синтезе катехоламинов [68]. При достижении органов-мишеней КЦЖК используются в качестве источников энергии и могут участвовать в таких метаболических путях, как глюконеогенез [69] и липогенез [3, 66], тем самым КЦЖК участвуют в энергетическом гомеостазе всего тела макроорганизма [56].

Микробиота и нейротрансмиттеры

Как отмечалось ранее, микробиота может как стимулировать высвобождение гормонов и нейротрансмиттеров в организме хозяина, так и сама синтезировать подобные нейроактивные вещества [1–3, 14, 15, 70, 71] (рис. 1). Синтезируя нейротрансмиттеры, микробиота оказывает влияние на дофамин-, холин-, глутамат-, серотонин- и ГАМК-ergicические системы макроорганизма [1, 71].

Серотонин и 5-HT предшественники

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) является метаболитом незаменимой аминокислоты триптофана и играет важную роль в регуляции ряда функций организма хозяина. У млекопитающих 5-НТ влияет на поведение хозяина, моторику ЖКТ, ремоделирование костей и гемопоэз [72–74]. Серотонин играет важную роль при формировании и функционировании нервной системы, при воспалении, а также является посредником при коммуникации нервной, иммунной и пищеварительной систем [1, 72, 74, 75]. В ЖКТ рецепторы к серотонину экспрессируются в основном в гладкомышечных клетках кишечника [76], через которые серотонин регулирует моторику ЖКТ. Повышенная перистальтика ЖКТ способствует лучшему всасыванию питательных веществ и увеличению секреции инсулина [77]. Однако чрезмерная стимуляция перистальтики кишечника вследствие повышенной концентрации серотонина может приводить к патофизиологическому состоянию, сходному с синдромом раздраженного кишечника [78]. Примерно 90% серотонина синтезируется энтерохромаффинными клетками кишечника (ЭХК), и на данный процесс сильно влияет микробиота кишечника [79, 80] (рис. 1). Метаболиты микробиоты, например, КЦЖК и вторичные ЖК, стимулируют ЭХК к увеличению синтеза и высвобождению 5-НТ [80, 81] (рис. 1, 2). Микробиота также сама способна участвовать в синтезе серотонина и метаболизме триптофана [1, 80]. Ozogul наблюдал синтез серотонина следующими штаммами молочнокислых бактерий: *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* (MG 1363), *L. lactis* subsp. *lactis* (IL1403), *Lactobacillus plantarum* (FI8595) и *Streptococcus thermophilus* (NCFB2392) [82]. Другими авторами было показано, что *E. coli* K-12 в культуре способен синтезировать серотонин в наномолярных концентрациях, причем у этой бактерии существует отлич-

ный от животных путь синтеза серотонина из триптофана [21, 22]. Серотонин был обнаружен в различных бактериях: *Klebsiella pneumonia*, *Corynebacterium sp.*, *Shigella*, *Streptococcus*, *Listeria monocytogenes*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus faecalis* и дрожжах *Candida guillermondii* [21, 83]. Серотонин стимулировал *in vitro* рост и клеточную агрегацию *Streptococcus faecalis*, *Candida guillermondii*, *E. coli K-12* и *Rhodospirillum rubrum* при концентрациях от 2×10^{-7} до 2×10^{-5} моль/л [21]. Пробиотические бактерии способны снижать активность ферментов, превращающих триптофан в кинуренин, что может приводить к повышению уровня серотонина и снижению симптомов депрессии [84]. Недавно было показано, что в кишечнике новорожденных микробиота может продуцировать повышенные уровни серотонина, которые необходимы на раннем этапе развития макроорганизма. Высокие уровни серотонина влияли на метаболизм и дифференцировку регуляторных Т-клеток кишечника (Treg), что способствовало появлению иммунной толерантности в раннем возрасте на пищевые антигены и комменсалльные бактерии [75]. Однако серотонин способен провоцировать рост патогенов. Повышенный уровень серотонина через механизмы чувства кворума увеличивал патогенность *Pseudomonas aeruginosa* как *in vitro*, так и *in vivo* за счет усиления образования биопленок и выработки факторов вирулентности [85]. Поэтому необходимо дополнительное изучение процессов продукции серотонина микробиотой и пробиотическими микроорганизмами, чтобы успешно применять серотонин-синтезирующие бактерии в медицинской практике.

Катехоламины

Катехоламины, такие как дофамин и норадреналин, являются основными нейромедиаторами, которые опосредуют различные функции ЦНС, такие как контроль движения, сознание, управление памятью, эмоциями и эндокринной системой. Бактерии также могут синтезировать катехоламины: дофамин в концентрациях от 0.45 до 2.13 ммоль/л был обнаружен в биомассе бактерий *Bacillus cereus*, *B. mycoides*, *B. subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *S. aureus* и *E. coli* [21, 22, 86]. Норадреналин был обнаружен в концентрациях 0.21–1.87 ммоль/л в *B. mycoides*, *B. subtilis*, *P. vulgaris* и *S. marcescens* [86]. Более того, бактерии, например *B. subtilis*, могут высвобождать норадреналин и дофамин в наружную среду и, возможно, таким образом участвовать в межклеточных коммуникациях как между бактериями, так и клетками макроорганизма [86]. Бактерия *E. coli K-12* может синтезировать *in vitro* дофамин и норадреналин, а также их предшественник – ДОФА. Среда, в которой культивировались бактерии, содержала микромолярные концентрации ДОФА и наномолярные концентрации дофамина и норадреналина [1, 87]. Интересно, что во многих случаях содержание катехоламинов в среде, в которой культивировались бактерии, было выше, чем в крови человека [86]. Было показано, что в присутствии катехоламинов стимулировался рост широкого спектра патогенных и сапрофитных бактерий, при этом увеличивалась способность патогенных бактерий образовывать биопленки [1, 21, 83, 88, 89]. Предполагается, что катехоламины активируют рецепторы бактерий, связанные с гистидинкиназами, которые запускают внутриклеточную сигнализацию, в результате которой происходит межклеточное взаимодействие между самими бактериями, а также бактериями и эукариотическими клетками [1, 19, 90]. Примечательно, что эти же рецепторы бактерий реагируют на аутоиндукторы кишечной микробиоты типа AI-2 и AI-3, тем самым стимулируя рост бактерий [19, 90–92]. Эффект стимуляции патогенных бактерий и патобионтов катехоламинами может иметь клиническое значение, поскольку при стрессе, хирургических вмешательствах и некоторых заболеваниях, например при сепсисе, наблюдается повышенная концентрация катехоламинов в крови, которая может непосредственно стимулировать рост патогенов, усугубляя течение заболевания [88, 89, 92]. *Escherichia coli* (EHEC) serotype O157:H7 может быть более вирулентной у людей, находящихся

в состоянии стресса по сравнению со спокойными людьми, поскольку экзогенный адреналин увеличивает вирулентность этого штамма [92]. Недавно было показано, что повышенные концентрации норадреналина хозяина могут стимулировать рост *Fusobacterium nucleatum* через рецепторы QS, AI-2, что, в свою очередь, увеличивает риск новообразований в толстом кишечнике [91]. Таким образом, клетки макроорганизма и микробиоты вступают в сложные межклеточные взаимодействия, опосредуемые нейрорегуляторными агентами. Данное взаимодействие может влиять как на микробиоту, на ее профиль и метаболический потенциал (рис. 1), так и на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, меняя нейрохимический профиль макроорганизма.

Ацетилхолин

Ацетилхолин является важным нейромедиатором центральной и периферической нервных систем. Ацетилхолин также был обнаружен в других тканях: в клетках желудочно-кишечного тракта, кардиомиоцитах, иммунных клетках, дыхательной и мочеполовой систем, он выполняет важные физиологические функции и в других системах, отличных от нервной [93]. Ацетилхолин может синтезироваться различными микроорганизмами, в частности, он обнаружен в бактериях *L. plantarum* [83, 94]. Было показано, что некоторые типы лактобактерий и продукты их ферментации положительно влияют на холинergicкую передачу сигнала, а также снижают нейровоспаление [95]. Однако никотин и ацетилхолин могут стимулировать рост патогенных бактерий, таких как *Chlamydia pneumoniae* [96]. Синтез ацетилхолина был обнаружен в *E. coli JCM 5491*, *Staphylococcus aureus JCM 2151* и *Bacillus subtilis PCI 219* [22]. Хотя синтез ацетилхолина был обнаружен во всех бактериальных образцах, но его уровни были низкими, поэтому авторы предположили, что в бактериях существует отличный от животных путь синтеза ацетилхолина [22].

Глутамат

Глутамат – важнейший возбуждающий нейротрансмиттер в нервной системе позвоночных [97]. Глутамат также участвует в процессах пластичности нервной системы. Помимо клеток нервной системы, рецепторы к глутамату присутствуют в эпителиальных клетках желудка, ЖКТ и энтеральных нейронах [97, 98]. Глутамат стимулирует выделение желудочного сока, перистальтику ЖКТ и транспорт электролитов [97, 98]. Помимо этого, глутамат может стимулировать афферентные волокна ЭНС и блуждающего нерва, передавая сигналы в мозг, тем самым участвуя в различных физиологических процессах, таких как термогенез и энергетический гомеостаз [97, 99].

Глутамат синтезируется определенными штаммами микроорганизмов. В промышленных масштабах для синтеза используют *Corynebacterium glutamicum*, *Brevibacterium lactofermentum* и *Brevibacterium flavum* [97]. Молочнокислые бактерии (LAB) также синтезируют глутамат [97, 98]. В ферментированных продуктах азиатской кухни найдены LAB с повышенной способностью к синтезу глутамата [100]. Таким образом, микробиота посредством синтеза глутамата способна влиять на физиологические и патофизиологические процессы, происходящие в организме хозяина [97–99]. В то же время микробиота может опосредованно влиять на глутаматергическую передачу [97]. Так, в результате метаболизма триптофана образуются 5-НТ, кинуренин (Kyn) и производные индола. KynA является антагонистом NMDA-рецепторов и может снижать глутаматную эксайтотоксичность как в ЦНС, так и в ЭНС [97].

Гамма-аминомасляная кислота

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является основным тормозным нейромедиатором в центральной и периферической нервных системах млекопитающих и при-

нимает участие в регуляции многих жизненных процессов [101]. ГАМК и рецепторы к ГАМК были обнаружены в ЖКТ, печени, поджелудочной железе, коже, сердце, легких, мочевом пузыре и яичниках [101]. В периферических тканях содержание ГАМК мало и составляет около 1% по сравнению с мозгом и, предположительно, продуцируется микробиотой [102]. ГАМК влияет на когнитивные функции, включая эмоции и память, снижает депрессивное состояние и возбудимость нейронов [102, 103]. ГАМК может быть вовлечена в развитие таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Паркинсона, Альцгеймера, шизофрения и эпилепсия [102–104]. Предполагается, что при этих нейродегенеративных заболеваниях происходит нарушение состава микробиоты (дисбиоз) и уменьшается количество бактерий, продуцирующих ГАМК [102]. ГАМК играет значительную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы, поскольку способна снижать артериальное давление и вязкость крови [103, 105]. ГАМК снижает артериальную жесткость, что понижает нагрузку на сердце [103, 105]. ГАМК модулирует секрецию гормона роста через гипоталамо-гипофизарную ось [103] и обладает нейротрофической активностью [101]. Кроме этого, ГАМК играет роль в ряде рецептор-опосредованных иммунологических реакций и в нейрофизиологических процессах кишечника, стимулируя выделение нейропептидов из нервных волокон [22]. Рецепторы к ГАМК экспрессируются в ЖКТ, а также в нейронах ЭНС [106]. Рецепторы ГАМК участвуют в регуляции моторики ЖКТ, а также в передаче сигнала по оси кишечник-мозг [98, 106].

ГАМК, обладая таким разнообразием положительных свойств, широко используется в качестве биоактивного компонента в пищевой и фармацевтической промышленности. Уровни ГАМК в ферментированных пищевых продуктах достаточно велики. Например, в соответствующих продуктах Азиатского региона, особенно Японии, Китая и Таиланда, уровни ГАМК достигают миллимолярных концентраций [102, 103, 107]. ГАМК образуется из глутамата с помощью глутаматдекарбоксиазы, кодируемой геном *GAD*, и кофактора пиридоксаль-5'-fosфата [107]. Микроорганизмы, используемые для биосинтеза ГАМК, включают LAB, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Bacteroides*, дрожжи, *Escherichia coli* и *Aspergillus* [22, 97, 102, 103, 107]. Было обнаружено, что LAB обладают более высокой способностью к синтезу ГАМК по сравнению с другими микроорганизмами [102, 103, 107]. В ферментированных продуктах были обнаружены штаммы LAB с наивысшей способностью к продукции ГАМК [102, 103, 107, 108]. Подбирая соответствующие физико-химические условия ферментации, можно получить значительные количества ГАМК в продуктах [103]. В Японии и Китае были приняты программы по разработке функциональных продуктов с повышенным содержанием ГАМК [102, 103]. В ферментированных продуктах некоторые штаммы LAB могут увеличивать концентрацию ГАМК до сотен миллимолов [108]. LAB и бифидобактерии, выделенные из кишечника человека, могут продуцировать ГАМК из глутамата натрия в культуре [109]. Из 91 штамма LAB и бифидобактерий человеческого происхождения было отобрано 5 штаммов, среди которых *Lactobacillus brevis* и *Bifidobacterium dentium* были наиболее эффективными производителями ГАМК [109]. Предполагается, что синтезированная микроорганизмами ГАМК может оказывать влияние на ось кишечник-мозг. Прием внутрь *Lactobacillus rhamnosus* (*JB-1*) увеличивал экспрессию мРНК ГАМК рецепторов, ГАМК_{Aa2} в гиппокампе и ГАМК_{B1b} в области коры головного мозга [110]. Эти рецепторы вовлечены в систему контроля тревоги и депрессии, а также широко распространены в областях мозга, связанных с эмоциями и настроением [110]. Последующие исследования показали, что прием пробиотиков, таких как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, способствует увеличению ГАМК как в кишечнике, так и в мозге [111] и может влиять на функционирование центральной нервной системы, приводя к изменениям в поведении и улучшению когнитивных функций [112].

Гистамин

Гистамин синтезируется с помощью гистидиндекарбоксилазы из L-гистидина, не заменимой аминокислоты для человека, которая присутствует во многих пищевых продуктах [1, 21, 83, 113]. У млекопитающих гистамин является важным биогенным амином, выступающим в качестве нейротрансмиттера в центральной и периферической нервных системах. Гистамин в головном мозге модулирует ГАМК-ergicическую, глутаматергическую и дофаминергическую системы на пре- и постсинаптическом уровнях [113]. Помимо нервной системы, рецепторы к гистамину обнаружены на клеточных мембранах дыхательной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной систем, а также на коже и клетках крови [114]. Гистамин вызывает расширение периферических кровеносных сосудов, гипотонию и головную боль, а также аллергические реакции организма. Сокращение гладких мышц кишечника, вызванное гистамином, вызывает спазмы в животе, диарею и рвоту [114, 115].

Достаточно большое число бактериальных родов, включая *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium* и *Enterococcus*, синтезируют гистамин [1, 114]. Более 100 видов бактерий кишечного микробиома человека способны синтезировать гистамин [116]. Такие бактерии, как *Morganella morganii*, *Proteus* и *Klebsiella*, способны синтезировать гистамин у рыб в значительных количествах [21, 83]. Гистамин, синтезируемый микроорганизмами, участвует как в физиологических реакциях, так и в патогенезе заболеваний организма-хозяина. Грамотрицательные бактерии, такие как *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae* и *Pseudomonas aeruginosa*, могут синтезировать значительное количество гистамина *in vitro*, что подразумевает бактериальную продукцию гистамина в зоне инфицирования и может рассматриваться в качестве дополнительного повреждающего фактора, усугубляющего течение хронического бронхита, муковисцидоза и пневмонии [1, 83]. Среди непатогенных штаммов группы бактерий *Enterobacteriaceae* может образовывать гистамин в значительных концентрациях [83].

Употребление в пищу продуктов, содержащих высокую концентрацию гистамина, связано с побочными эффектами, указанными выше [115]. Высокие концентрации гистамина могут содержаться в ферментированных продуктах, выдержанном мясе и сырах, кефире, в некоторых видах рыб. Тем не менее гистамин, продуцируемый пробиотическим штаммом *Lactobacillus reuteri* (ATCC PTA 6475), приводит к подавлению продукции провоспалительного фактора некроза опухоли в культуре моноцитов человека [117]. Кроме того, гистамин, синтезируемый штаммом *L. reuteri*, может влиять на сигнализацию в ЭНС (на восприятие боли и перистальтику кишечника) [117]. Имеются данные, что гистамин может облегчать симптомы болезни Паркинсона [113, 118]. Поэтому необходимы дополнительные исследования для лучшего понимания роли бактериального синтеза гистамина в кишечнике [22]. Людям с повышенной чувствительностью к гистамину следует избегать продуктов с возможным повышенным содержанием гистамина, а также приема пробиотиков, продуцирующих гистамин.

Влияние микробиомы на гормональную систему ЖКТ

ЖКТ, помимо пищеварительных, выполняет и эндокринные функции [119, 120, 122]. Одной из важнейших частей ЖКТ являются энтероэндокринные клетки (ЭЭК) [3, 53, 121, 123, 124]. ЭЭК распределены по всему ЖКТ и как все эпителиальные клетки постоянно обновляются [123]. Существует несколько типов ЭЭК, которые производят соответствующий(ие) гормон(ы) [53, 121, 124]. Наиболее изученными являются ЭЭК L-типа и ЭХК [3, 125]. ЭЭК имеют различные рецепторы типа GPCR, ER (рецепторы эстрогенов), рецепторы прогестерона и реагируют на питательные вещества, гормоны хозяина и на метаболиты микробиомы выделением соответствующих гормонов, пептидов и нейротрансмиттеров [124] (рис. 1). ЭЭК интегрированы в нервную сеть хозяина

как через продукцию активных веществ, так и через синаптическую связь с эфферентными и афферентными волокнами ЭНС [126] (рис. 1). ЭЭК имеют также тесный контакт с капиллярами, в которые поступают их инкреторные продукты.

ЭХК в ответ на стимуляцию выделяют в основном 5-НТ [79, 80, 125, 127] (рис. 1). Как отмечалось ранее, до 90% всего серотонина в организме хозяина производится в ЭХК. ЭХК содержат различные рецепторы, которые реагируют как на питательные вещества, так и на метаболиты микробиоты. Причем тип и количество рецепторов ЭХК меняется и весьма значительно по всей длине ЖКТ [125].

В настоящий момент идентифицировано более 30 гормонов в ЖКТ [119]. При этом гормоны кишечника следует рассматривать как общие межклеточные и межсистемные регуляторы в макроорганизме, а не только в ЖКТ и окружающих тканях [127]. Как отмечалось ранее, метаболиты микробиоты, такие как КЦЖК, вторичные ЖК, индолы, H₂S и др., модулируют секрецию гормонов из ЭЭК и ЭХК, особенно в дистальных отделах ЖКТ [3, 13, 71, 97, 98, 121, 122, 124, 125, 128] (рис. 1, 2). КЦЖК также способствуют увеличению количества L-клеток в ЖКТ [128]. Ранее было показано, что продукты интенсивной ферментации LAB стимулируют сокращение толстого кишечника *in situ*, причем происходит значительное увеличение уровня внутриклеточного кальция [Ca²⁺]_i в сократительных клетках [129]. Таким образом, соответствующая коррекция микробиома может способствовать поддержанию метаболического здоровья макроорганизма и сократительной функции ЖКТ.

Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и пептид YY (PYY)

КЦЖК стимулируют высвобождение GLP-1 и PYY из ЭЭК L-типа через активацию рецепторов GPR41 и GPR43 [3, 7, 13, 71, 97, 122, 121, 128] (рис. 1). GLP-1 и PYY являются сильными анорексигенными гормонами, которые участвуют в модуляции питания, контроле массы тела и метаболизма [130]. PYY замедляет моторную активность ЖКТ и снижает секрецию желудочного и кишечного сока, а также может увеличивать чувствительность к инсулину [121, 128, 131]. Ректальное введение ацетата значительно увеличивало концентрацию PYY, GLP-1 в крови у женщин с повышенным уровнем инсулина [132]. На модели изолированного толстого кишечника было показано, что ацетат и бутират стимулируют выделение PYY и GLP-1 [133]. Рецепторы к этим пептидам экспрессируются в нервных волокнах ЭНС, а также в нейронах ЦНС, что позволяет ЦНС контролировать прием пищи [71, 130]. Некоторые штаммы LAB, а также прием пребиотиков способствуют увеличению GLP-1 и PYY [3, 128]. Вторичные желчные кислоты также стимулируют высвобождение этих гормонов через активацию рецепторов (TGR5 – Takeda G protein-coupled receptor 5 и FXR – Farnesoid X receptor) [3, 128] (рис. 2). Не исключено, что ректальное введение продуктов метаболизма симбионтной микробиоты может иметь существенное значение в поддержании нормальной функции ЖКТ [129].

Лептин

Лептин – гормон жировой ткани, и количество циркулирующего лептина пропорционально количеству жира в организме. Таким образом, лептин является посредником между жировой тканью и мозгом (гипоталамо-гипофизарной системой) [134, 135]. Было показано, что лептин регулирует экспрессию орексигенных/анорексигенных нейропептидов гипоталамуса и заднего мозга у безмикробных мышей [136]. Помимо адипоцитов, лептин также синтезируется другими тканями и органами, такими как желудок, скелетные мышцы, гипофиз, лимфоидная ткань и репродуктивная система [135, 137]. В норме повышенные уровни лептина подавляют чувство голода и стимулируют расход энергии. При снижении концентрации лептина происходят обратные процессы [135, 137]. Рецепторы к лептину экспрессируются в мозге, на иммунных клетках и клет-

ках ЖКТ [134, 135, 137]. Лептин стимулирует восстановление поврежденных тканей и воспалительные реакции в организме [137]. Резистентность к лептину может увеличивать риск развития ожирения [135] и болезни Альцгеймера [71, 134]. Существуют данные, что лептин регулирует синаптическую пластичность, улучшает обучаемость и память [134]. Активность микробиоты и изменение концентрации лептина взаимосвязаны [13, 71, 122]. Определенные виды бактерий как положительно, так и отрицательно коррелировали с уровнями лептина [122]. Применение антибиотиков у крыс способствовало резкому снижению уровня циркулирующего лептина и уменьшению повреждений при инфаркте миокарда [138]. Мета-анализ 26 клинических исследований показал, что прием пробиотиков/синбиотиков также приводил к значительному снижению уровня циркулирующего лептина [139]. Однако в более ранних исследованиях была показана положительная корреляция между уровнем лептина и количеством бактерий *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в кишечнике крыс [140]. Было также показано, что лептин, в свою очередь, может влиять на состав микробиоты кишечника независимо от диеты [141].

Грелин

Оrexигенный гормон грелин синтезируется в основном в желудке и тонком кишечнике, а также в небольших количествах в других органах: почках, поджелудочной железе, сердце, легких и плаценте [53, 140]. В ЖКТ грелин высвобождается из ЭЭК [53]. Грелин контролирует потребление пищи, уровень грелина повышается между приемами пищи и понижается, когда желудок наполнен. Помимо этого, грелин снижает воспаление и секрецию инсулина, обладает кардиопротективным эффектом, способствует регенерации мышц и способен регулировать ожирение, нейрогенез и иммунитет [53, 140]. Существует определенная связь между грелинергической сигнальной системой и микробиотой ЖКТ [52, 53, 136, 140, 142]. Микробиота и ее продукты могут модулировать секрецию пептидов ЖКТ, включая грелин [52, 53, 136, 142]. Например, КЦЖК могут ингибировать секрецию грелина, воздействия на рецепторы КЦЖК ЭЭК [51–53, 142]. Аминокислоты, в том числе продуцируемые микробиотой, оказывают разнонаправленное влияние на секрецию грелина [53]. Недавно было показано, что метаболиты симбионтной микробиоты (*Bifidobacterium* и *Lactobacillus*), а также КЦЖК способны непосредственно влиять на сигнальную систему грелина через его receptor GHSR-1a, снижая эффективность передачи сигнала от гормона в клетку [52, 53]. Данный факт может уменьшать потребность организма в пище.

Биотрансформация желчных кислот

Известно, что ЖК обладают важными паракринными и эндокринными функциями [157], а вторичные ЖК могут предотвращать воспаление в толстом кишечнике [159] (рис. 2). Помимо участия в абсорбции пищевых липидов, ЖК являются одними из важных регуляторов системного метаболизма и процессов воспаления [157, 158]. ЖК принимают непосредственное участие в метаболических процессах и в процессах обмена энергией, в регуляции обмена липидов и глюкозы [157, 160]. В настоящий момент ЖК считаются сигнальными молекулами, которые могут активировать многие внутриклеточные сигнальные пути [157, 158, 160, 161]. Так, ЖК могут стимулировать ядерные рецепторы, такие как фарнезоидный X-рецептор (FXR), програн X-рецептор, receptor витамина D, последний может активироваться литохолевой кислотой [157–158, 160, 161]. ЖК через фарнезоидный X-рецептор могут контролировать гомеостаз глюкозы [157, 162]. Помимо ядерных рецепторов, ЖК активируют GPCR, такие как TGR5, мускариновые рецепторы и формилпептидные рецепторы [157, 158, 160, 161, 163].

Несмотря на то, что ЖК могут активировать многие сигнальные пути, большая часть метаболических эффектов ЖК опосредована TGR5 (рис. 2) и ядерным рецеп-

тором FXR, которые, по-видимому, являются основной мишенью действия ЖК в регуляции глюкозы, липидов и энергетического обмена [157, 160, 161]. Значительное количество TGR5 экспрессируется в эпителиальных клетках желчных путей [164], на иммунных клетках, в селезенке, в бурой жировой ткани, в легких, в сердце и в кишечнике, особенно в подвздошной и толстой кишке [164, 165]. Обычно в разных тканях стимуляция TGR5 может активировать различные внутриклеточные сигнальные системы [165].

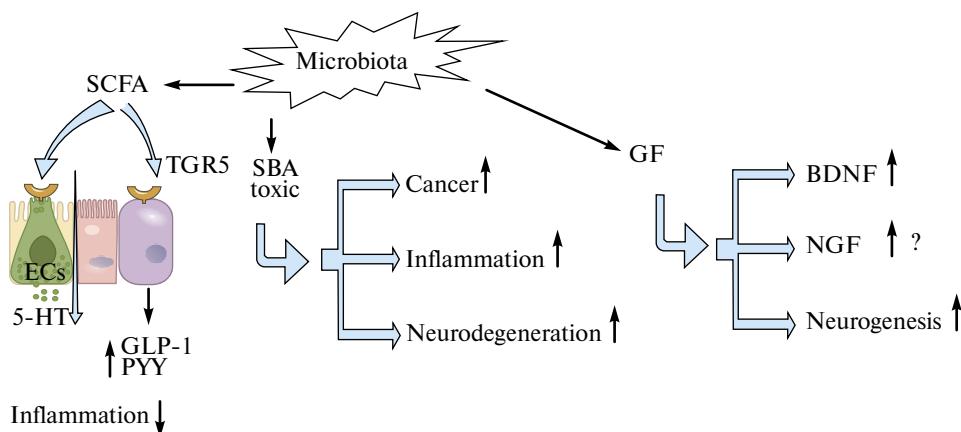


Рис. 2. Эффекты вторичных желчных кислот и гормонов роста при участии микробиоты. Микробиота образует вторичные желчные кислоты (SBA) из первичных. SBA, такие как литохолевая и тауrolитохолевая, в наибольшей степени стимулируют TGR5. В результате стимуляции TGR5 энтерохромаффинные клетки (ECs) высвобождают 5-HT, а L-клетки (EC-L) высвобождают GLP-1 и PYY. Токсичные же SBA могут провоцировать развитие рака, стимулировать процессы воспаления и нейродегенерации. Микробиота может влиять на образование гормонов роста в макроорганизме. Были также показаны образование нейротрофического фактора мозга (BDNF) в макроорганизме и стимуляция нейрогенеза микробиотой и ее метаболитами. Условные обозначения: SBA – secondary bile acids (вторичные желчные кислоты), GF – growth factors (факторы роста), TGR5 – рецептор SBA, BDNF – brain-derived neurotrophic factor (нейротрофический фактор мозга), NGF – nerve growth factor (фактор роста нервов). Остальные обозначения такие же, как на рис. 1.

Микробиота участвует в биотрансформации и реабсорбции желчных кислот в толстом кишечнике [155, 156]. До 90% фекальных ЖК у здорового человека являются вторичными, например, такие как литохолевая и дезоксихолевая кислоты. Вторичные ЖК образуются из первичных под действием ферментов микробиоты [155, 156]. Таким образом, микробиота является важным звеном, обеспечивающим циркуляцию ЖК в организме хозяина [155–158]. На сегодняшний день считается, что вторичные ЖК, такие как литохолевая и тауrolитохолевая, в наибольшей степени стимулируют TGR5 [68, 165] (рис. 2). В кишечнике стимуляция TGR5 способствует секреции энтероэндокринными L-клетками глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) и пептида YY (PYY) [45, 68, 163] (рис. 2). GLP-1 улучшает метаболизм глюкозы, секрецию инсулина и стимулирует пролиферацию и дифференцировку бета-клеток, секретирующих инсулин. Агонисты TGR5 могут быть эффективны при лечении диабета 2-го типа, коррекции уровня глюкозы и массы тела [166]. Активация TGR5 с помощью ЖК увеличивает расход энергии в бурой жировой ткани, что может быть эффективным методом для лечения ожирения [68, 160, 163, 165]. PYY способствует снижению аппетита, замедляет перистальтику ЖКТ и полезен пациентам с избыточным весом и ожирением [68].

Однако цитотоксические вторичные ЖК могут быть причиной когнитивных нарушений и иметь отношение к прогрессированию болезни Альцгеймера [167] (рис. 2). Тем не менее некоторые вторичные ЖК, например, урсодезоксихолевая кислота и ее конъюгаты, являются гепатопротекторами и проявляют нейропротекторную активность посредством активации FXR и TGR5 [71, 168].

Таким образом, микробиота посредством биотрансформации ЖК активно участвует в энтерогепатическом цикле ЖК [161, 163] и оказывает влияние на многие физиологические функции макроорганизма, как описано выше. Верно и обратное, ЖК макроорганизма могут влиять на видовой состав и функцию микробиоты [156, 169]. Интересно отметить, что микробиота ЖКТ долгожителей способна генерировать уникальные вторичные ЖК, например, различные изоформы литохолевой кислоты, что может уменьшать воспаление и сдерживать рост патогенных микроорганизмов [170].

Влияние микробиоты на гормоны роста и нейротрофические факторы

В последнее время интенсивно изучается влияние микробиоты на гормоны роста (ГР) макроорганизма [143–146]. Например, микробиота кишечника играет решающую роль в росте молодых животных [143–145]. Помимо того, что микробиота через модуляцию 5-НТ, грелина и лептина может влиять на ГР, она способна непосредственно модулировать концентрацию ГР в макроорганизме через ось ГР/IGF-1 (фактор роста инсулина-1) [144, 145, 147]. Недавно было показано, что штамм бактерии *Lactobacillus plantarum* (*Lp^{WJL}*) эффективно стимулировал рост молодых мышей в условиях дефицита питательных веществ. Ежедневное пероральное введение *Lp^{WJL}* или экстрактов его клеточной стенки повышали циркулирующие уровни IGF-1 и стимулировали рост у недоедающих молодых мышей. Авторы предполагают, что *Lp^{WJL}* или экстракти его клеточной стенки стимулируют рецепторы NOD2 в эпителиальных клетках кишечника и тем самым поддерживают постнатальный рост по оси ГР/IGF-1/инсулин, несмотря на хроническое недоедание [145]. Примечательным является тот факт, что сами ГР могут влиять на состав и метаболическую активность микробиоты [144, 146]. Таким образом, имеется двунаправленная связь между ГР и микробиотой макроорганизма [144].

Существуют данные, что симбионтная микробиота/пробиотики могут влиять на концентрацию нейротрофического фактора мозга (BDNF) и на нейрогенез [148–150] (рис. 2). Продукты метаболизма микробиоты, например КЦЖК, могут стимулировать нейрогенез в организме-хозяина [148, 149, 151]. Ранее нами было показано, что в результате ферментации LAB образуются метаболиты, которые могут стимулировать необратимую дифференцировку клеток PC12 в нейроноподобные структуры, а также процессы нейритогенеза. При этом при длительном культивировании дифференцированных клеток PC12 (около 1 месяца) имело место изменение нейротрансмиттерного фенотипа клеток, которые приобретали способность реагировать на аппликацию глутамата [54]. Эти продукты обладают значительным потенциалом активировать высвобождение кальция из внутриклеточных депо и стимулировать receptor-управляемый вход кальция в различных типах клеток и тканей [20, 54]. Недавно было продемонстрировано, что пероральное введение лактата стимулировало выработку факторов роста и процессы нейрогенеза в гиппокампе взрослых мышей [152].

Нейротрофические факторы играют центральную роль в процессах дифференцировки и выживания нейронов, а также в синаптической пластичности и могут иметь потенциал для облегчения симптомов нейродегенеративных заболеваний [153, 154]. Поэтому метаболиты симбионтной микробиоты имеют огромное значение для нормального функционирования макроорганизма, начиная с внутриутробного развития и кончая процессами старения.

Половые гормоны и микробиота

Половые гормоны и микробиота оказывают взаимное влияние друг на друга. Причем у женщин сообщество микроорганизмов многочисленнее и разнообразнее, чем у мужчин [171]. Во время беременности у женщин происходят значительные изменения состава микробиоты, которые могут приводить к увеличению инсулинерезистентности и ожирению [172]. Эстрогены (стeroидные гормоны) активируют ядерные рецепторы ER α и ER β , а также GPCR [124, 171, 173]. Помимо репродуктивной системы, эти рецепторы распределены в различных тканях и органах, таких как печень, почки, сердечно-сосудистая система, скелетные мышцы, мозг, почки, эндометрий, ЖКТ, особенно толстый кишечник, жировая ткань и др. [173–175]. Таким образом, эстрогены вовлечены в жизненно важные процессы макроорганизма. Эпидемиологические исследования указывают на высокую частоту появления синдрома раздраженного кишечника у женщин, что подразумевает влияние половых гормонов на его патогенез [176]. Эстрогены и эстрогеноподобные вещества могут влиять на микробное разнообразие [175]. Более того, эстрогены организма-хозяина, как принимаемые с пищей, так и вырабатываемые в организме, могут метаболизироваться кишечной микробиотой [171, 174]. Эти метаболиты могут стимулировать рост определенных типов бактерий [174]. Набор генов микробиоты, которые продуцируют ферменты, метаболизирующие эстроген, был назван «эстроболом». Фитоэстрогены могут стимулировать рост дружественной микробиоты у женщин в постменопаузе [177]. Помимо этого, бактерии с активностью β -глюкуронидазы и β -глюказидазы могут деконъюгировать конъюгированные эстрогены, выделяемые с желчью [124, 171, 174]. Эти деконъюгированные эстрогены воздействуют на ER, расположенные в соответствующих органах и тканях, указанных выше. Однако избыточная активность β -глюкуронидазы экстроболома может провоцировать синдром поликистозных яичников у женщин [178].

Микробиота кишечника значительно влияет на деглюкуронирование андрогенов (тестостерона и дигидротестостерона), особенно в дистальных отделах кишечника [179]. Было показано, что уровни половых стероидных гормонов коррелируют с разнообразием и составом кишечной микробиоты как у мужчин, так и у женщин [180].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что микробиота может участвовать в нейроэндокринных реакциях макроорганизма. Микробиота и особенно ее метаболиты могут участвовать в высвобождении гормонов из ЭЭК ЖКТ. Микробиота может синтезировать нейротрансмиттеры, тем самым оказывая влияние на дофамин-, холин-, глутамат-, серотонин- и ГАМК-ергические системы макроорганизма. Пробиотические микроорганизмы способны стимулировать выработку BDNF и положительно влиять на синаптическую пластичность. Более того, микробиота способна синтезировать некоторые типы нейротрофических факторов. Поэтому метаболиты симбионтной микробиоты имеют огромное значение для нормального функционирования макроорганизма, начиная с внутриутробного развития и кончая процессами старения. В настоящий момент, используя современные методы секвенирования, исследователи получают все больше подтверждений влияния микробиоты и метаболома на метаболическое здоровье организма-хозяина. Надо понимать, что интегральная физиология макроорганизма является продуктом сложных взаимодействий между организмами и системами органов, включая микробиом как эндокринный орган. Поэтому необходимо критически оценивать возможное влияние того или иного метаболита или типа бактерий на метаболическое здоровье организма-хозяина и с большой осторожностью применять их на практике. Тем не менее эта область исследований экспоненциально развивается, и появляется все больше данных об участии микробиома/метаболома

в процессах метаболизма, а также в патогенезе ряда заболеваний организма-хозяина. Детальное понимание процессов синтеза микробиотой и пробиотическими микроорганизмами активных веществ/метаболитов позволит успешно применять соответствующие бактерии и/или метаболиты в медицинской практике.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета госзадания № 075-00264-24-00 Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Олескин АВ, Шендеров БА, Роговский ВС (2020) Социальность микроорганизмов и взаимоотношения в системе микробиота – хозяин: роль нейромедиаторов. М. Изд-во Моск. ун-та. [Oleskin AV, Shenderov BA, Rogovsky VS (2020) Microbial sociality and microbiota-host relationships: the role of neurotransmitters. M. Moscow Univer Publ. (In Russ)].
2. Cryan JF, Dinan TG (2012) Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 13: 701–712.
<https://doi.org/10.1038/nrn3346>
3. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, Codagnone MG, Cussotto S, Fulling C, Golubeva AV, Guzzetta KE, Jaggar M, Long-Smith CM, Lyte JM, Martin JA, Molinero-Perez A, Moloney G, Morelli E, Morillas E, O'Connor R, Cruz-Pereira JS, Peterson VL, Rea K, Ritz NL, Sherwin E, Spichak S, Teichman EM, van de Wouw M, Ventura-Silva AP, Wallace-Fitzsimons SE, Hyland N, Clarke G, Dinan TG (2019) The Microbiota-Gut-Brain-Axis. *Physiol Rev* 99: 1877–2013.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
4. Forsythe P, Sudo N, Dinan T, Taylor VH, Bienenstock J (2010) Mood and gut feelings. *Brain Behav Immun* 24: 9–16.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.05.058>
5. Han S, Van Treuren W, Fischer CR, Merrill BD, DeFelice BC, Sanchez JM, Higginbottom SK, Guthrie L, Fall LA, Dodd D, Fischbach MA, Sonnenburg JL (2021) A metabolomics pipeline for the mechanistic interrogation of the gut microbiome. *Nature* 595(7867): 415–420.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03707-9>
6. Olofsson LE, Bäckhed F (2022) The Metabolic Role and Therapeutic Potential of the Microbiome. *Endocr Rev* 43(5): 907–926.
<https://doi.org/10.1210/endrev/bnac004>
7. Rastelli M, Cani PD, Knauf C (2019) The Gut Microbiome Influences Host Endocrine Functions. *Endocr Rev* 40 (5): 1271–1284.
<https://doi.org/10.1210/er.2018-00280>
8. Shenderov BA, Sinitsa AV, Zakharchenko MM, Lang C (2020) Metabiotics, Present State, Challenges and Perspectives. Springer Nature Switzerland AG.
9. Tsafarova B, Hodzhev Y, Yordanov G, Tolchkov V, Kalfin R, Panaiotov S (2023) Morphology of blood microbiota in healthy individuals assessed by light and electron microscopy. *Front Cell Infect Microbiol* 12: 1091341.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1091341>
10. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI (2006) Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 124: 837–848.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.017>
11. Xu J, Mahowald MA, Ley RE, Lozupone CA, Hamady M, Martens EC, Henrissat B, Coutinho PM, Minx P, Latreille P, Cordum H, Van Brunt A, Kim K, Fulton RS, Fulton LA, Clifton SW, Wilson RK, Knight RD, Gordon JI (2007) Evolution of symbiotic bacteria in the distal human intestine. *PLoS Biol* 5: e156.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050156>

12. *Tremaroli V, Bäckhed F* (2012) Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 489(7415): 242–249.
<https://doi.org/10.1038/nature11552>
13. *Demidova TY, Lobanova KG, Oynokhina OS* (2020) Gut microbiota is an endocrine organ. *Obesity and Metabol* 17(3): 299–306. (In Russ).
<https://doi.org/10.14341/omet12457>
14. *Donia MS, Fischbach MA* (2015) Small molecules from the human microbiota. *Science* 349(6246): 1254766.
<https://doi.org/10.1126/science.1254766>
15. *Martin CR, Osadchy V, Kalani A, Mayer EA* (2018) The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 6: 133–148.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003>
16. *Morais LH, Schreiber HL, Mazmanian SK* (2021) The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol* 19(4): 241–255.
<https://doi.org/10.1038/s41579-020-00460-0>
17. *Jones LA, Sun EW, Martin AM, Keating DJ* (2020) The ever-changing roles of serotonin. *Int J Biochem Cell Biol* 125: 105776.
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105776>
18. *Natochin YV, Orlova OG, Rybalchenko OV, Shakhmatova EI* (2022) Vasopressin and Oxytocin Secretion by Microorganisms. *Microbiology (Russ Feder)* 91(1): 104–106.
<https://doi.org/10.1134/s002621721060102>
19. *Clarke MB, Hughes DT, Zhu C, Boedeker EC, Sperandio V* (2006) The QseC sensor kinase: a bacterial adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(27): 10420–10425.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0604343103>
20. *Sobel CV* (2017) A new class of pharmabiotics with unique properties. In: Grumezescu AM, Holban AM (Eds). *Soft Chemistry and Food Fermentation*. Elsevier. 79–107.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811412-4.00004-7>
21. *Roshchina VV* (2010) Evolutionary considerations of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells. *Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health*. Eds. Lyte M, Freestone PPE (eds). Springer. New York. 17–52.
22. *Wall R, Cryan JF, Ross RP, Fitzgerald GF, Dinan TG, Stanton C* (2014) Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biol* 817: 221–239.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_10
23. *Liu J, Tan Y, Cheng H, Zhang D, Feng W, Peng C* (2022) Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives. *Aging Dis* 13(4): 1106–1126.
<https://doi.org/10.14336/AD.2022.0104>
24. *Neveu V, Nicolas G, Amara A, Salek RM, Scalbert A* (2023) The human microbial exposome: expanding the Exposome-Explorer database with gut microbial metabolites. *Sci Rep* 13(1): 1946.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-26366-w>
25. *Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE* (2006) Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 312: 1355–1359.
<https://doi.org/10.1126/science.1124234>
26. *Sobel CV* (2018) Role of Microbiota in Neurodegenerative Diseases. *Russ J Dev Biol* 49: 297–313.
<https://doi.org/10.1134/S1062360418060061>
27. *Fock E, Parnova R* (2023) Mechanisms of Blood-Brain Barrier Protection by Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids. *Cells* 12(4): 657.
<https://doi.org/10.3390/cells12040657>
28. *Parker A, Fonseca S, Carding SR* (2020) Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut Microbes* 11: 135–157.
<https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1638722>
29. *Wynendaele E, Verbeke F, Stalmans S, Gevaert B, Janssens Y, Van De Wiele C, Peremans K, Burvenich C, De Spiegeleer B* (2015) Quorum Sensing Peptides Selectively Penetrate the Blood-Brain Barrier. *PLoS One* 10(11): e0142071.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142071>
30. *Wiktorowski M, Weeks TL, Hazen SL* (2020) Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circ Res* 127(4): 553–570.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316242>
31. *Jašarević E, Bale TL* (2019) Prenatal and postnatal contributions of the maternal microbiome on offspring programming. *Front Neuroendocrinol* 55: 100797.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100797>

-
32. Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, Ratan RR (2016) Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? *Neurosci Lett* 625: 56–63.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.02.009>
33. Shpakov AO, Pertseva MN (2008) Signaling systems of lower eukaryotes and their evolution. *Int Rev Cell Molecul Biol* 269: 151–282.
[https://doi.org/10.1016/S1937-6448\(08\)01004-6](https://doi.org/10.1016/S1937-6448(08)01004-6)
34. Shpakov AO (2009) Bacterial autoinducing peptides. *Mikrobiologija* 78(3): 291–303.
35. Shpakov AO (2023) Allosteric Sites and Allosteric Regulators of G Protein-Coupled Receptors: Gray Cardinals of Signal Transduction. *J Evol Biochem Phys* 59 (Suppl 1): S1–S106.
<https://doi.org/10.1134/S0022093023070013>
36. Papenfort K, Bassler BL (2016) Quorum sensing signal-response systems in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol* 14(9): 576–588.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.89>
37. Vogt SL, Pena-Diaz J, Finlay BB (2015) Chemical communication in the gut: Effects of microbiota-generated metabolites on gastrointestinal bacterial pathogens. *Anaerobe* 34: 106–115.
<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2015.05.002>
38. Whiteley M, Diggle SP, Greenberg EP (2017) Bacterial quorum sensing: the progress and promise of an emerging research area. *Nature* 551(7680): 313–320.
<https://doi.org/10.1038/nature24624>
39. Biyar Xavier K (2018) Bacterial interspecies quorum sensing in the mammalian gut microbiota. *Compt Rendus Biol* 341(5): 297–299.
<https://doi.org/10.1016/j.crvi.2018.03.006>
40. Moura-Alves P, Puyskens A, Stinn A, Klemm M, Guhlich-Bornhof U, Dorhoi A, Ferkert J, Kreuchwig A, Protze J, Lozza L, Pei G, Saikali P, Perdomo C, Mollenkopf HJ, Hurwitz R, Kirschhoefer F, Brenner-Weiss G, Weiner J, Oschkinat H, Kolbe M, Krause G, Kaufmann SHE (2019) Host monitoring of quorum sensing during *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Science* 36 6(6472): eaaw1629.
<https://doi.org/10.1126/science.aaw1629>
41. Luscombe VB, Baena-López LA, Bataille CJR, Russell AJ, Greaves DR (2023) Kinetic insights into agonist-dependent signalling bias at the pro-inflammatory G-protein coupled receptor GPR84. *Eur J Pharmacol* 956: 175960.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175960>
42. Margulis L (1996) Archaeal-eubacterial mergers in the origin of Eukarya: Phylogenetic classification of life. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 1071–1076.
43. Brubaker SW, Bonham KS, Zanoni I, Kagan JC (2015) Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective. *Annu Rev Immunol* 33: 257–290.
<https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112240>
44. Troutman TD, Bazan JF, Pasare C (2012) Toll-like receptors, signaling adapters and regulation of the pro-inflammatory response by PI3K. *Cell Cycle* 11(19): 3559–3367.
<https://doi.org/10.4161/cc.21572>
45. West AP, Koblansky AA, Ghosh S (2006) Recognition and signaling by toll-like receptors. *Annu Rev Cell Dev Biol* 22: 409–437.
<https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.21.122303.115827>
46. Vallejo JG (2011) Role of Toll-like receptors in cardiovascular diseases. *Clin Sci* 121: 1–10.
<https://doi.org/10.1042/CS20100539>
47. Barajon I, Serrao G, Arnaboldi F, Opizzi E, Ripamonti G, Balsari A, Rumio C (2009) Toll-like receptors 3, 4, and 7 are expressed in the enteric nervous system and dorsal root ganglia. *J Histochem Cytochem* 57(11): 1013–1023.
<https://doi.org/10.1369/jhc.2009.953539>
48. Chen H, Nwe PK, Yang Y, Rosen CE, Bielecka AA, Kuchroo M, Cline GW, Kruse AC, Ring AM, Crawford JM, Palm NW (2019) A Forward Chemical Genetic Screen Reveals Gut Microbiota Metabolites That Modulate Host Physiology. *Cell* 177(5): 1217–1231.e18.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.036>
49. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L (2014) The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 121: 91–119.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9>
50. Ulven T (2012) Short-chain free fatty acid receptors FFA2/GPR43 and FFA3/GPR41 as new potential therapeutic targets. *Front Endocrinol* 3: 111.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00111>
51. Engelstoft MS, Schwartz TW (2016) Opposite Regulation of Ghrelin and Glucagon-like Peptide-1 by Metabolite G-Protein-Coupled Receptors. *Trends Endocrinol Metabol* 27(9): 665–675.
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.07.001>

52. Torres-Fuentes C, Golubeva AV, Zhdanov AV, Wallace S, Arboleya S, Papkovsky DB, Aidy SE, Ross P, Roy BL, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF, Schellekens H (2019) Short-chain fatty acids and microbiota metabolites attenuate ghrelin receptor signaling. *FASEB J* 33(12): 13546–13559.
<https://doi.org/10.1096/fj.201901433R>
53. Leeuwendaal NK, Cryan JF, Schellekens H (2021) Gut peptides and the microbiome: focus on ghrelin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 28(2): 243–252.
<https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000616>
54. Sobol CV, Belostotskaya GB, Kenworthy MW (2005) Calcium signalling in rat brain neurons and differentiation of PC-12 cells induced by application of a probiotic product. *Neurophysiol Ukraine* 37: 284–293
55. Amorim Neto DP, Bosque BP, Pereira de Godoy JV, Rodrigues PV, Meneses DD, Tostes K, Costa Tonoli CC, Faustino de Carvalho H, González-Billault C, de Castro Fonseca M (2022) Akkermansia muciniphila induces mitochondrial calcium overload and α -synuclein aggregation in an enteroendocrine cell line. *Science* 25(3): 103908.
<https://doi.org/10.1126/science.add3908>
56. Cani PD, Van Hul M, Lefort C, Depommier C, Rastelli M, Everard A (2019) Microbial regulation of organismal energy homeostasis. *Nat Metab* 1(1): 34–46.
<https://doi.org/10.1038/s42255-018-0017-4>
57. Macfarlane S, Macfarlane GT (2003) Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc* 62: 67–72.
<https://doi.org/10.1079/PNS2002207>
58. Oliphant K, Allen-Vercoe E (2019) Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: Major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome* 7: 91.
<https://doi.org/10.1186/s40168-019-0704-8>
59. Islam MR, Arthur S, Haynes J, Butts MR, Nepal N, Sundaram U (2022) The Role of Gut Microbiota and Metabolites in Obesity-Associated Chronic Gastrointestinal Disorders. *Nutrients* 14(3): 624.
<https://doi.org/10.3390/nu14030624>
60. Nogal A, Valdes AM, Menni C (2021) The role of short-chain fatty acids in the interplay between gut microbiota and diet in cardio-metabolic health. *Gut Microbes* 13(1): 1–24.
<https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1897212>
61. Duncan SH, Louis P, Flint HJ (2004) Lactate-utilizing bacteria, isolated from human feces, that produce butyrate as a major fermentation product. *Appl Environ Microbiol* 70(10): 5810–5817.
<https://doi.org/10.1128/AEM.70.10.5810-5817.2004>
62. Topping DL, Clifton PM (2001) Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides. *Physiol Rev* 81: 1031–1064.
<https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.3.1031>
63. Ganapathy V, Thangaraju M, Prasad PD, Martin PM, Singh N (2013) Transporters and receptors for short-chain fatty acids as the molecular link between colonic bacteria and the host. *Curr Opin Pharmacol* 13: 869–874.
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.08.006>
64. Den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM (2013) The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* 54: 2325–2340.
<https://doi.org/10.1194/jlr.R036012>
65. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, Schilter HC, Rolph MS, Mackay F, Artis D, Xavier RJ, Teixeira MM, Mackay CR (2009) Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 461(7268): 1282–1286.
<https://doi.org/10.1038/nature08530>
66. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, Hammer RE, Williams SC, Crowley J, Yanagisawa M, Gordon JI (2008) Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 16767–16772.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0808567105>
67. DeCastro M, Nankova BB, Shah P, Patel P, Mally PV, Mishra R, La Gamma EF (2005) Short chain fatty acids regulate tyrosine hydroxylase gene expression through a cAMP-dependent signaling pathway. *Brain Res Mol Brain Res* 142(1): 28–38.
<https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2005.09.002>
68. Shen H, Ding L, Baig M, Tian J, Wang Y, Huang W (2021) Improving glucose and lipids metabolism: drug development based on bile acid related targets. *Cell Stress* 5(1): 1–18.
<https://doi.org/10.15698/cst2021.01.239>

69. *De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchampt A, Bäckhed F, Mithieux G* (2014) Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell* 156(1–2): 84–96.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.016>
70. *Chen Y, Xu J, Chen Y* (2021) Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders. *Nutrients* 13(6): 2099.
<https://doi.org/10.3390/nu13062099>
71. *Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, Ng CX, Chan HH, Yeow SH, Foo JB, Ong YS, How CW, Khaw KY* (2024) Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduct Target Ther* 9(1): 37.
<https://doi.org/10.1038/s41392-024-01743-1>
72. *Najjar SA, Hung LY, Margolis KG* (2023) Serotonergic Control of Gastrointestinal Development, Motility, and Inflammation. *Compr Physiol* 13(3): 4851–4868.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c220024>
73. *Mawe GM, Hoffman JM* (2013) Serotonin signalling in the gut-functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10(8): 473–486.
<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.105>
74. *Gershon MD* (2022) The Shaggy Dog Story of Enteric Signaling: Serotonin, a Molecular Megillah. *Adv Exp Med Biol* 1383: 307–318.
https://doi.org/10.1007/978-3-031-05843-1_28
75. *Sanidad KZ, Rager SL, Carrow HC, Ananthanarayanan A, Callaghan R, Hart LR, Li T, Ravisankar P, Brown JA, Amir M, Jin JC, Savage AR, Luo R, Rowdo FM, Martin ML, Silver RB, Guo CJ, Krumsiek J, Inohara N, Zeng MY* (2024) Gut bacteria-derived serotonin promotes immune tolerance in early life. *Sci Immunol* 9(93): eadj4775.
<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adj4775>
76. *Yang X, Lou J, Shan W, Ding J, Jin Z, Hu Y, Du Q, Liao Q, Xie R, Xu J* (2021) Pathophysiologic Role of Neurotransmitters in Digestive Diseases. *Front Physiol* 12: 567650.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.567650>
77. *Yabut JM, Crane JD, Green AE, Keating DJ, Khan WI, Steinberg GR* (2019) Emerging Roles for Serotonin in Regulating Metabolism: New Implications for an Ancient Molecule. *Endocr Rev* 40(4): 1092–1107.
<https://doi.org/10.1210/er.2018-00283>
78. *Waclawiková B, Bullock A, Schwalbe M, Aranzamendi C, Nelemans SA, van Dijk G, El Aidy S* (2021) Gut bacteria-derived 5-hydroxyindole is a potent stimulant of intestinal motility via its action on L-type calcium channels. *PLoS Biol* 19(1): e3001070.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001070>
79. *Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY* (2015) Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 161(2): 264–276.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>
80. *Legan TB, Lavoie B, Mawe GM* (2022) Direct and indirect mechanisms by which the gut microbiota influence host serotonin systems. *Neurogastroenterol Motil* 34(10): e14346.
<https://doi.org/10.1111/nmo.14346>
81. *Li N, Koester ST, Lachance DM, Dutta M, Cui JY, Dey N* (2021) Microbiome-encoded bile acid metabolism modulates colonic transit times. *Science* 24(6): 102508.
<https://doi.org/10.1016/j.jsci.2021.102508>
82. *Ozogul F* (2011) Effects of specific lactic acid bacteria species on biogenic amine production by foodborne pathogens. *Int J Food Sci Technol* 46(3): 478–484.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2010.02511.x>
83. *Roshchina VV* (2016) New Trends and Perspectives in the Evolution of Neurotransmitters in Microbial, Plant, and Animal Cells. In: Lyte M (ed) *Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health*. *Adv Exp Med Biol* 874. Springer. 25–77.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-20215-0_2
84. *Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K* (2019) Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clin Nutr* 38: 522–528.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010>
85. *Knecht LD, O'Connor G, Mittal R, Liu XZ, Daftarian P, Deo SK, Daunert S* (2016) Serotonin Activates Bacterial Quorum Sensing and Enhances the Virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in the Host. *EBioMedicine* 9: 161–169.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.05.037>

86. Tsavkelova EA, Botvinko IV, Kudrin VS, Oleskin AV (2000) Detection of neurotransmitter amines in microorganisms with the use of high-performance liquid chromatography. Dokl Biochem 372: 115–117 (In Russ).
87. Shishov VA, Kirovskaia TA, Kudrin VS, Oleskin AV (2009) Prikl Biokhim Mikrobiol 45(5): 550–554. (In Russ).
88. Lyte M, Ernst S (1992) Catecholamine induced growth of gram-negative bacteria. Life Sci 50(3): 203–212.
[https://doi.org/10.1016/0024-3205\(92\)90273-r](https://doi.org/10.1016/0024-3205(92)90273-r)
89. Lyte M, Vulchanova L, Brown DR (2011) Stress at the intestinal surface: catecholamines and mucosa-bacteria interactions. Cell Tissue Res 343(1): 23–32.
<https://doi.org/10.1007/s00441-010-1050-0>
90. Hughes DT, Clarke MB, Yamamoto K, Rasko DA, Sperandio V (2009) The QseC adrenergic signaling cascade in Enterohemorrhagic E. coli (EHEC). PLoS Pathog 5(8): e1000553.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000553>
91. Du X, Tang Z, Yan L, Zhang L, Zheng Q, Zeng X, Hu Q, Tian Q, Liang L, Zhao X, Li J, Zhao M, Fu X (2024) Norepinephrine may promote the progression of *Fusobacterium nucleatum* related colorectal cancer via quorum sensing signalling. Virulence 15(1): 2350904.
<https://doi.org/10.1080/21505594.2024.2350904>
92. Sperandio V, Torres AG, Jarvis B, Nataro JP, Kaper JB (2003) Bacteria-host communication: the language of hormones. Proc Natl Acad Sci U S A 100(15): 8951–8956.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1537100100>
93. Wessler I, Kirkpatrick CJ, Racké K (1999) The cholinergic 'pitfall': acetylcholine, a universal cell molecule in biological systems, including humans. Clin Exp Pharmacol Physiol 26(3): 198–205.
<https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.1999.03016.x>
94. Stanašek PM, Snell JF, O'Neill JJ (1977) Isolation, extraction, and measurement of acetylcholine from Lactobacillus plantarum. Appl Environ Microbiol 34(2): 237–239.
<https://doi.org/10.1128/aem.34.2.237-239.1977>
95. Musa NH, Mani V, Lim SM, Vidyadaran S, Abdul Majeed AB, Ramasamy K (2017) Lactobacilli-fermented cow's milk attenuated lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and memory impairment in vitro and in vivo. J Dairy Res 84(4): 488–495.
<https://doi.org/10.1017/S0022029917000620>
96. Yamaguchi H, Friedman H, Yamamoto Y (2003) Involvement of nicotinic acetylcholine receptors in controlling Chlamydia pneumoniae growth in epithelial HEp-2 cells. Infect Immun 71(6): 3645–3647.
<https://doi.org/10.1128/IAI.71.6.3645-3647.2003>
97. Baj A, Moro E, Bistolfi M, Orlandi V, Crema F, Giaroni C (2019) Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis. Int J Mol Sci 20(6): 1482.
<https://doi.org/10.3390/ijms20061482>
98. Mazzoli R, Pessone E (2016) The Neuro-endocrinological Role of Microbial Glutamate and GABA Signaling. Front Microbiol 7: 1934.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01934>
99. Kitamura A, Tsurugizawa T, Uematsu A, Torii K, Uneyama H (2012) New therapeutic strategy for amino acid medicine: effects of dietary glutamate on gut and brain function. J Pharmacol Sci 118(2): 138–144.
<https://doi.org/10.1254/jphs.11r06fm>
100. Zareian M, Ebrahimpour A, Bakar FA, Mohamed AKS, Forghani B, Ab-Kadir MSB, Saari N (2012) A glutamic acid-producing lactic acid bacteria isolated from Malaysian fermented foods. Int J Mol Sci 13(5): 5482–5497.
<https://doi.org/10.3390/ijms13055482>
101. Watanabe M, Maemura K, Kanbara K, Tamayama T, Hayasaki H (2002) GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. Int Rev Cytol 213: 1–47.
[https://doi.org/10.1016/s0074-7696\(02\)13011-7](https://doi.org/10.1016/s0074-7696(02)13011-7)
102. Braga JD, Thongngam M, Kumrungsee T (2024) Gamma-aminobutyric acid as a potential postbiotic mediator in the gut-brain axis. NPJ Sci Food 8: 16.
<https://doi.org/10.1038/s41538-024-00253-2>
103. Milon RB, Hu P, Zhang X, Hu X, Ren L (2024) Recent advances in the biosynthesis and industrial biotechnology of Gamma-amino butyric acid. Bioresour Bioproc 11(1): 32.
<https://doi.org/10.1186/s40643-024-00747-7>
104. Zhuang Z, Yang R, Wang W, Qi L, Huang T (2020). Associations between gut microbiota and Alzheimer's disease, major depressive disorder, and schizophrenia. J Neuroinflamm 17(1): 288.
<https://doi.org/10.1186/s12974-020-01961-8>

-
105. Ma P, Li T, Ji F, Wang H, Pang J (2015) Effect of GABA on blood pressure and blood dynamics of anesthetic rats. *Int J Clin Exp Med* 8(8): 14296–14302.
 106. Hyland NP, Cryan JF (2010) A gut feeling about GABA: focus on GABA(B) receptors. *Front Pharmacol* 1: 124.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2010.00124>
 107. Yogeswara IBA, Maneerat S, Haltrich D (2020) Glutamate Decarboxylase from Lactic Acid Bacteria-A Key Enzyme in GABA Synthesis. *Microorganisms* 8(12): 1923.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms8121923>
 108. Binh TT, Ju WT, Jung WJ, Park RD (2014) Optimization of γ -amino butyric acid production in a newly isolated *Lactobacillus brevis*. *Biotechnol Lett* 36(1): 93–98.
<https://doi.org/10.1007/s10529-013-1326-z>
 109. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C (2012) γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol* 113(2): 411–417.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x>
 110. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF (2011) Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(38): 16050–16055.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>
 111. Janik R, Thomason LAM, Stanisz AM, Forsythe P, Bienenstock J, Stanisz GJ (2016) Magnetic resonance spectroscopy reveals oral *Lactobacillus* promotion of increases in brain GABA, N-acetyl aspartate and glutamate. *NeuroImage* 125: 988–995.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.018>
 112. Yunes RA, Poluektova EU, Vasileva EV, Odorskaya MV, Marsova MV, Kovalev GI, Danilenko VN (2020) A Multi-strain Potential Probiotic Formulation of GABA-Producing *Lactobacillus plantarum* 90sk and *Bifidobacterium adolescentis* 150 with Antidepressant Effects. *Probiot Antimicrob Proteins* 12(3): 973–979.
<https://doi.org/10.1007/s12602-019-09601-1>
 113. Nieto-Alamilla G, Márquez-Gómez R, García-Gálvez AM, Morales-Figueroa GE, Arias-Montaña JA (2016) The Histamine H3 Receptor: Structure, Pharmacology, and Function. *Mol Pharmacol* 90(5): 649–673.
<https://doi.org/10.1124/mol.116.104752>
 114. Landete JM, De las Rivas B, Marcabal A, Muñoz R (2008) Updated molecular knowledge about histamine biosynthesis by bacteria. *Crit Rev Food Sci Nutr* 48(8): 697–714.
<https://doi.org/10.1080/10408390701639041>
 115. Attaran RR, Probst F (2002) Histamine fish poisoning: a common but frequently misdiagnosed condition. *Emerg Med J* 19(5): 474–475.
<https://doi.org/10.1136/emj.19.5.474>
 116. Mou Z, Yang Y, Hall AB, Jiang X (2021) The taxonomic distribution of histamine-secreting bacteria in the human gut microbiome. *BMC Genom* 22(1): 695.
<https://doi.org/10.1186/s12864-021-08004-3>
 117. Thomas CM, Hong T, van Pijkeren JP, Hemarajata P, Trinh DV, Hu W, Britton RA, Kalkum M, Versalovic J (2021) Histamine derived from probiotic *Lactobacillus reuteri* suppresses TNF via modulation of PKA and ERK signaling. *PLoS One* 7(2): e31951.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031951>
 118. Whalen TC, Gittis AH (2018) Histamine and deep brain stimulation: the pharmacology of regularizing a brain. *J Clin Invest* 128(12): 5201–5202.
<https://doi.org/10.1172/JCI124777>
 119. Albrechtsen NJW, Rehfeld JF (2021) On premises and principles for measurement of gastrointestinal peptide hormones. *Peptides* 141: 170545.
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170545>
 120. Bany Bakar R, Reimann F, Gribble FM (2023) The intestine as an endocrine organ and the role of gut hormones in metabolic regulation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 20(12): 784–796.
<https://doi.org/10.1038/s41575-023-00830-y>
 121. Meyer RK, Duca FA (2023) RISING STARS: Endocrine regulation of metabolic homeostasis via the intestine and gut microbiome. *J Endocrinol* 258(2): e230019.
<https://doi.org/10.1530/JOE-23-0019>
 122. Neuman H, Debelius JW, Knight R, Koren O (2015) Microbial endocrinology: the interplay between the microbiota and the endocrine system. *FEMS Microbiol Rev* 39(4): 509–521.
<https://doi.org/10.1093/femsre/fuu010>
 123. Gribble FM, Reimann F (2019) Function and mechanisms of enteroendocrine cells and gut hormones in metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 15(4): 226–237.
<https://doi.org/10.1038/s41574-019-0168-8>

124. Hokanson KC, Hernández C, Deitzler GE, Gaston JE, David MM (2024) Sex shapes gut-microbiota-brain communication and disease. *Trends Microbiol* 32(2): 151–161.
<https://doi.org/10.1016/j.tim.2023.08.013>
125. Tao E, Zhu Z, Hu C, Long G, Chen B, Guo R, Fang M, Jiang M (2022) Potential Roles of Enterochromaffin Cells in Early Life Stress-Induced Irritable Bowel Syndrome. *Front Cell Neurosci* 16: 837166.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2022.837166>
126. Bohórquez DV, Shahid RA, Erdmann A, Kreger AM, Wang Y, Calakos N, Wang F, Liddle RA (2015) Neuroepithelial circuit formed by innervation of sensory enteroendocrine cells. *J Clin Invest* 125(2): 782–786.
<https://doi.org/10.1172/JCI78361>
127. Ahlman H, Nilsson (2001) The gut as the largest endocrine organ in the body. *Ann Oncol* 12 Suppl 2: S63–S68.
https://doi.org/10.1093/annonc/12.suppl_2.s63
128. Covasa M, Stephens RW, Toderean R, Cobuz C (2019) Intestinal Sensing by Gut Microbiota: Targeting Gut Peptides. *Front Endocrinol* 10: 82.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00082>
129. Sobol CV (2023) Stimulatory Effect of Lactobacillus Metabolites on Colonic Contractions in Newborn Rats. *Int J Mol Sci* 24: 662.
<https://doi.org/10.3390/ijms24010662>
130. De Silva A, Bloom SR (2012) Gut Hormones and Appetite Control: A Focus on PYY and GLP-1 as Therapeutic Targets in Obesity. *Gut Liver* 6: 10–20.
<https://doi.org/10.5009/gnl.2012.6.1.10>
131. Tough IR, Forbes S, Tolhurst R, Ellis M, Herzog H, Bornstein JC, Cox HM (2011) Endogenous peptide YY and neuropeptide Y inhibit colonic ion transport, contractility and transit differentially via Y₁ and Y₂ receptors. *Br J Pharmacol* 164(2b): 471–484.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01401.x>
132. Freeland KR, Wolever TM (2010) Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor-alpha. *Br J Nutr* 103(3): 460–466.
<https://doi.org/10.1017/S0007114509991863>
133. Christiansen CB, Gabe MBN, Svendsen B, Dragsted LO, Rosenkilde MM, Holst JJ (2018) The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon. *Am J Physiol* 315(1): G53–G65.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00346.2017>
134. Forny-Germano L, De Felice FG, Vieira MNDN (2019) The Role of Leptin and Adiponectin in Obesity-Associated Cognitive Decline and Alzheimer's Disease. *Front Neurosc* 12: 1027.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.01027>
135. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, Gojobori T, Isenovic ER (2021) Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol* 12: 585887.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>
136. Hamamah S, Covasa M (2022) Gut Microbiota Restores Central Neuropeptide Deficits in Germ-Free Mice. *Int J Mol Sci* 23(19): 11756.
<https://doi.org/10.3390/ijms231911756>
137. Kim MH, Kim H (2021) Role of Leptin in the Digestive System. *Front Pharmacol* 12: 660040.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.660040>
138. Lam V, Su J, Koprowski S, Hsu A, Tweddell JS, Rafiee P, Gross GJ, Salzman NH, Baker JE (2012) Intestinal microbiota determines severity of myocardial infarction in rats. *FASEB J* 26(4): 1727–1735.
<https://doi.org/10.1096/fj.11-197921>
139. Noormohammadi M, Ghorbani Z, Löber U, Mahdavi-Roshan M, Bartolomaeus TUP, Kazemi A, Shoabitabarian N, Forslund SK (2023) The effect of probiotic and synbiotic supplementation on appetite-regulating hormones and desire to eat: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res* 187: 106614.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106614>
140. Queipo-Ortuño MI, Seoane LM, Murri M, Pardo M, Gomez-Zumaquero JM, Cardona F, Casanueva F, Tinañolas FJ (2013) 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* 8(5): e65465.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065465>

141. Rajala MW, Patterson CM, Opp JS, Foltin SK, Young VB, Myers MG, Jr (2014) Leptin acts independently of food intake to modulate gut microbial composition in male mice. *Endocrinology* 155(3): 748–757.
<https://doi.org/10.1210/en.2013-1085>
142. Schalla MA, Stengel A (2020) Effects of microbiome changes on endocrine ghrelin signaling – A systematic review. *Peptides* 133: 170388.
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170388>
143. Poinsot P, Schwarzer M, Peretti N, Leulier F (2018) The emerging connections between IGF1, the intestinal microbiome, *Lactobacillus* strains and bone growth. *J Mol Endocrinol* 61(1): T103–T113.
<https://doi.org/10.1530/JME-17-0292>
144. De Vadder F, Joly A, Leulier F (2021) Microbial and nutritional influence on endocrine control of growth. *J Mol Endocrinol* 66(3): R67–R73.
<https://doi.org/10.1530/JME-20-0288>
145. Schwarzer M, Gautam UK, Makki K, Lambert A, Brabec T, Joly A, Šrůtková D, Poinsot P, Novotná T, Geoffroy S, Courtin P, Hermanová PP, Matos RC, Landry JJM, Gérard C, Bulteau AL, Hudcovic T, Kozáková H, Filipp D, Chapot-Chartier MP, Šinkora M, Peretti N, Gomperts Boneca I, Chamaillard M, Vidal H, De Vadder F, Leulier F (2023) Microbe-mediated intestinal NOD2 stimulation improves linear growth of undernourished infant mice. *Science* 379(6634): 826–833.
<https://doi.org/10.1126/science.adc9767>
146. Jensen EA, Young JA, Jackson Z, Busken J, List EO, Carroll RK, Kopchick JJ, Murphy ER, Berryman DE (2020) Growth Hormone Deficiency and Excess Alter the Gut Microbiome in Adult Male Mice. *Endocrinology* 161(4): bqaa026.
<https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa026>
147. Yan J, Charles JF (2018) Gut Microbiota and IGF-1. *Calcif Tissue Int* 102(4): 406–414.
<https://doi.org/10.1007/s00223-018-0395-3>
148. Sarubbo F, Cavallucci V, Pani G (2022) The Influence of Gut Microbiota on Neurogenesis: Evidence and Hopes. *Cells* 11(3): 382.
<https://doi.org/10.3390/cells11030382>
149. Guzzetta KE, Cryan JF, O'Leary OF (2022) Microbiota-Gut-Brain Axis Regulation of Adult Hippocampal Neurogenesis. *Brain Plast* 8(1): 97–119.
<https://doi.org/10.3233/BPL-220141>
150. Ogbonnaya ES, Clarke G, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF, O'Leary OF (2015) Adult Hippocampal Neurogenesis Is Regulated by the Microbiome. *Biol Psychiatry* 78: e7–e9.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.023>
151. Yang LL, Millischer V, Rodin S, MacFabe DF, Villaescusa JC, Lavebratt C (2020) Enteric short-chain fatty acids promote proliferation of human neural progenitor cells. *J Neurochem* 154(6): 635–646.
<https://doi.org/10.1111/jnc.14928>
152. Hwang D, Kim J, Kyun S, Jang I, Kim T, Park HY, Lim K (2023) Exogenous lactate augments exercise-induced improvement in memory but not in hippocampal neurogenesis. *Sci Rep* 13: 5838.
<https://doi.org/10.1038/s41598-023-33017-1>
153. Binder DK, Scharfman HE (2004) Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors* 22: 123–131.
<https://doi.org/10.1080/08977190410001723308>
154. Kazim SF, Iqbal K (2016) Neurotrophic factor small-molecule mimetics mediated neuroregeneration and synaptic repair: emerging therapeutic modality for Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 11: 50.
<https://doi.org/10.1186/s13024-016-0119-y>
155. Staley C, Weingarden AR, Khoruts A, Sadowsky MJ (2017) Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states. *Appl Microbiol Biotechnol* 101(1): 47–64.
<https://doi.org/10.1007/s00253-016-8006-6>
156. Collins SL, Stine JG, Bisanz JE, Okafor CD, Patterson AD (2023) Bile acids and the gut microbiota: metabolic interactions and impacts on disease. *Nat Rev Microbiol* 21(4): 236–247.
<https://doi.org/10.1038/s41579-022-00805-x>
157. Giannini C, Mastromarco C, Scapaticci S, Gentile C, Chiarelli F (2022) Role of bile acids in overweight and obese children and adolescents. *Front Endocrinol* 13: 1011994.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1011994>
158. Molinaro A, Wahlström A, Marschall HU (2018) Role of bile acids in metabolic control. *Trends Endocrinol Metabol* 29: 31–41.
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.11.002>
159. Lajczak-McGinley NK, Porru E, Fallon CM, Smyth J, Curley C, McCarron PA, Tambuwala MM, Roda A, Keely SJ (2020) The secondary bile acids, ursodeoxycholic acid and lithocholic acid, protect against intestinal inflammation by inhibition of epithelial apoptosis. *Physiol Rep* 8(12): e14456.
<https://doi.org/10.14814/phy2.14456>

160. Thomas C, Pellicciari R, Pruzanski M, Auwerx J, Schoonjans K (2008) Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases. *Nature Rev Drug Discov* 7(8): 678–693.
<https://doi.org/10.1038/nrd2619>
161. Li T, Chiang JY (2014) Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. *Pharmacol Rev* 66(4): 948–983.
<https://doi.org/10.1124/pr.113.008201>
162. Ma K, Saha PK, Chan L, Moore DD (2006) Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest* 116: 1102–1109.
<https://doi.org/10.1172/JCI25604>
163. Taylor SA, Green RM (2018) Bile Acids, Microbiota, and Metabolism. *Hepatology* 68(4): 1229–1231.
<https://doi.org/10.1002/hep.30078>
164. Pols TW, Noriega LG, Nomura M, Auwerx J, Schoonjans K (2011) The bile acid membrane receptor TGR5: a valuable metabolic target. *Dig Dis* 29(1): 37–44.
<https://doi.org/10.1159/000324126>
165. Guo C, Chen WD, Wang YD (2016) TGR5, Not Only a Metabolic Regulator. *Front Physiol* 7: 646.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00646>
166. Agarwal S, Patil A, Aware U, Deshmukh P, Darji B, Sasane S, Sairam KV, Priyadarsiny P, Giri P, Patel H, Giri S, Jain M, Desai RC (2015) Discovery of a Potent and Orally Efficacious TGR5 Receptor Agonist. *ACS Med Chem Lett* 7(1): 51–55.
<https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.5b00323>
167. Connell E, Le Gall G, Pontifex MG, Sami S, Cryan JF, Clarke G, Müller M, Vauzour D (2022) Microbial-derived metabolites as a risk factor of age-related cognitive decline and dementia. *Mol Neurodegener* 17(1): 43.
<https://doi.org/10.1186/s13024-022-00548-6>
168. Huang F, Pariante CM, Borsini A (2022) From dried bear bile to molecular investigation: A systematic review of the effect of bile acids on cell apoptosis, oxidative stress and inflammation in the brain, across pre-clinical models of neurological, neurodegenerative and neuropsychiatric disorders. *Brain Behav Immun* 99: 132–146.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.09.021>
169. Kurdi P, Kawanishi K, Mizutani K, Yokota A (2006) Mechanism of growth inhibition by free bile acids in lactobacilli and bifidobacteria. *J Bacteriol* 188(5): 1979–1986.
<https://doi.org/10.1128/JB.188.5.1979-1986.2006>
170. Sato Y, Atarashi K, Plichta DR, Arai Y, Sasajima S, Kearney SM, Suda W, Takeshita K, Sasaki T, Okamoto S, Skelly AN, Okamura Y, Vlamanakis H, Li Y, Tanoue T, Takei H, Nittono H, Narushima S, Irie J, Itoh H, Moriya K, Sugiura Y, Suematsu M, Moritoki N, Shibata Sh, Littman DR, Fischbach MA, Uwamino Y, Inoue T, Honda A, Hattori M, Murai T, Xavier RJ, Hirose N, Honda K (2021) Novel bile acid biosynthetic pathways are enriched in the microbiome of centenarians. *Nature* 599(7885): 458–464.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03832-5>
171. Yoon K, Kim N (2021) Roles of Sex Hormones and Gender in the Gut Microbiota. *J Neurogastroenterol Motil* 27(3): 314–325.
<https://doi.org/10.5056/jnm20208>
172. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Bäckhed HK, Gonzalez A, Werner JJ, Angenent LT, Knight R, Bäckhed F, Isolauri E, Salminen S, Ley RE (2012) Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 150(3): 470–480.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.008>
173. Paterni I, Bertini S, Granchi C, Macchia M, Minutolo F (2013) Estrogen receptor ligands: a patent review update. *Expert Opin Ther Pat* 23(10): 1247–1271.
<https://doi.org/10.1517/13543776.2013.805206>
174. Chen KL, Madak-Erdogan Z (2016) Estrogen and Microbiota Crosstalk: Should We Pay Attention? *Trends Endocrinol Metabol* 27(11): 752–755.
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.08.001>
175. Menon R, Watson SE, Thomas LN, Allred CD, Dabney A, Azcarate-Peril MA, Sturino JM (2013) Diet complexity and estrogen receptor β status affect the composition of the murine intestinal microbiota. *Appl Environ Microbiol* (18): 5763–5773.
<https://doi.org/10.1128/AEM.01182-13>
176. Mulak A, Taché Y, Larauche M (2014) Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 20(10): 2433–2448.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2433>

177. Nakatsu CH, Armstrong A, Clavijo AP, Martin BR, Barnes S, Weaver CM (2014) Fecal bacterial community changes associated with isoflavone metabolites in postmenopausal women after soy bar consumption. *PLoS One* 9(10): e108924.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108924>
178. Patel J, Chaudhary H, Rajput K, Parekh B, Joshi R (2023) Assessment of gut microbial β -glucuronidase and β -glucosidase activity in women with polycystic ovary syndrome. *Sci Rep* 13(1): 11967.
<https://doi.org/10.1038/s41598-023-39168-5>
179. Colldén H, Landin A, Wallenius V, Elebring E, Fändriks L, Nilsson ME, Ryberg H, Poutanen M, Sjögren K, Vandemput L, Ohlsson C (2019) The gut microbiota is a major regulator of androgen metabolism in intestinal contents. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 317(6): E1182–E1192.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00338.2019>
180. Shin JH, Park YH, Sim M, Kim SA, Joung H, Shin DM (2019) Serum level of sex steroid hormone is associated with diversity and profiles of human gut microbiome. *Res Microbiol* 170(4–5): 192–201.
<https://doi.org/10.1016/j.resmic.2019.03.003>

Endocrine Properties of Microbiota

K. V. Sobol*

*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS
St-Petersburg, Russia*

**e-mail: peep9@yandex.ru*

Microbiota and the macroorganism are in constant interaction with each other. Symbiotic microbiota participates in a number of important physiological, biochemical and neuroendocrine functions of the macroorganism. Metabolic activity of microbiota in the gastrointestinal tract (GIT) helps to digest food, absorb nutrients and extract energy. GIT microbiota participates in the metabolic processes of protein, fat and carbohydrate metabolism, in gluconeogenesis and glycogenolysis, and also affects the feeling of hunger and satiety. In addition, microbiota is often considered as a metabolically active "organ", since the power of metabolic reactions of the intestinal microbiota is comparable to that of the liver of the host organism. Microbiota produces autoinducers (quorum-sensing substances), hormones, neurotransmitters, short-chain fatty acids (SCFA), secondary bile acids, growth factors, gaseous molecules and many other active substances. Microbial metabolites provide the main communication between the host organism and its microbial community and are of great importance for the normal functioning of the macroorganism, starting from intrauterine development and ending with the aging process. Moreover, changes in metabolic activity and/or the ratio of different types of microorganisms can lead to various metabolic disorders of the host organism. Conversely, a metabolic disorder of the host organism can lead to a change in the species composition of the microbiota. This review describes the influence of the microbiota and its metabolites on the neuroendocrine functions of the macroorganism and describes the corresponding mechanisms of this influence.

Keywords: gut microbiota; neurotransmitters, short-chain fatty acids; glucagon-like peptide-1; ghrelin; leptin, neurotrophic factors, growth factors, steroid hormones