



УДК 612.338

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-21-32>

О роли кишечных бактерий в физиологической регуляции аппетита и энергетического обмена

С. О. Фетисов^{✉1, 2, 3}

¹ Руанский университет, 76130, Франция, Руан, г. Мон-Сен-Эньян, ул. Тома Бекета, д. 1

² Институт экспериментальной медицины, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12

³ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторе

Сергей Олегович Фетисов,
SPIN-код: 7974-1782,
ResearcherID: H-6023-2016,
ORCID: 0000-0002-2491-4945,
e-mail: Serguei.Fetisov@univ-rouen.fr

Для цитирования:

Фетисов, С. О.
(2021) О роли кишечных бактерий в физиологической регуляции аппетита и энергетического обмена. *Интегративная физиология*, т. 2, № 1, с. 21–32.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-21-32>

Получена 9 февраля 2021; прошла рецензирование 28 февраля 2021; принята 1 марта 2021.

Финансирование: Исследование поддержано НЦМУ «Павловский центр Интегративная физиология — медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости» (грант № 075-15-2020-921 от 13.11.2020).

Права: © Автор (2021).
Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена.
Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. В основе современного понимания регуляции аппетита лежит так называемая «гомеостатическая модель», которая предполагает, что переход от чувства голода к сытости и наоборот зависит от интенсивности энергетического обмена в организме. При этом изменение содержания энергетических субстратов в органах и тканях кодируется и передается в мозг нервной и эндокринной системами. Однако низкая метаболическая активность основных энергоемких тканей, например жировой, не позволяет объяснить краткосрочную регуляцию аппетита. В настоящей статье представлены данные, указывающие на участие микробиоты в регуляции аппетита. Прежде всего, суточная метаболическая активность кишечных бактерий (2 ккал/г) примерно в 100 раз выше, чем у организма взрослого человека, что может являться основой быстрого воздействия продуктов синтеза бактерий на краткосрочную регуляцию аппетита. Кроме того, совпадение динамики роста бактерий, регулируемой внутренними факторами микробной популяции, с изменением аппетита хозяина является индикатором функционального взаимодействия обоих процессов. Действительно, было показано, что при регулярном питании продолжительность экспоненциальной фазы роста кишечных бактерий равна 20 мин, что в точности соответствует времени, необходимому для формирования физиологического чувства насыщения. Определение бактериального белка казеинолитической протеазы (ClpV) в роли миметика ключевого анорексигенного гормона меланотропина позволило понять молекулярный механизм взаимодействия бактерий с системой передачи сигналов насыщения в кишечнике. Повышенное содержание белка ClpV в стационарной фазе роста бактерий указывает на его физиологическую роль в индукции чувства сытости у хозяина. Практическим применением этих исследований явилась разработка ClpV-содержащих пробиотиков для повышения чувства сытости и снижения веса тела при ожирении. Таким образом, по мнению автора, активная физиологическая роль кишечных бактерий в механизме чувства насыщения и сытости должна стать неотъемлемой частью «гомеостатической модели» регуляции аппетита.

Ключевые слова: аппетит, пищевое поведение, сытость, энергетический обмен, питание, микробиота кишечника, нейропептиды, мозг, пробиотики.

Role of gut bacteria in the physiological regulation of appetite and energy metabolism

S. O. Fetissov ^{1,2,3}

¹ Rouen University, 1 Rue Thomas Becket, Mont-Saint-Aignan 76130, France

² Institute of Experimental Medicine, 12 Akad. Pavlova Str., Saint Petersburg 197376, Russia

³ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Author

Sergueï O. Fetissov,
SPIN: 7974-1782,
ResearcherID: H-6023-2016,
ORCID: 0000-0002-2491-4945,
e-mail: Serguei.Fetissov@univ-rouen.fr

For citation:

Fetissov, S. O.
(2021) Role of gut bacteria in the physiological regulation of appetite and energy metabolism. *Integrative Physiology*, vol. 2, no. 1, pp. 21–32.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-21-32>

Received 9 February 2021;
reviewed 28 February 2021;
accepted 1 Mart 2021.

Funding: This study was supported by the Pavlov Center for Integrative Physiology for Personal Medicine, High-Tech Healthcare, and Stress Resistance Technology (grant no. 075-15-2020-921 as of 13 November 2020).

Copyright: © The Author (2021).
Published by Herzen State Pedagogical University of Russia.
Open access under [CC BY-NC License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Abstract. The current “homeostatic theory” of appetite regulation assumes that alternation of hunger and satiety depends on energy balance in the host tissues encoded and transmitted to the brain by neuronal and hormonal signals. However, relatively low metabolic activity of fat tissue cannot explain short-term regulation of appetite. In this paper, I am presenting the evidence supporting bacterial contribution to the appetite regulation by showing that energy metabolism of gut bacteria can be linked to the host appetite cycles. Indeed, the daily metabolic activity of gut bacteria (~2 kcal/g) is about 100 times higher than that of the human body. Importantly, the reproduction cycle of gut bacteria, which is independently regulated from the host, is temporally identical to the short-term changes of appetite; 20 min of the bacterial exponential growth duration corresponds to 20 min necessary for physiological satiation. In further support of the “microbial theory”, molecular pathways linking gut bacteria with the host regulation of appetite have been identified. For instance, bacterial caseinolytic protease B (ClpB), whose production increases during the bacterial stationary growth phase, i. e., when the host is satiated, acts as a conformational mimetic of anorexigenic α -melanocyte-stimulating hormone and activates the intestinal satiety pathway. The practical utility to stimulate this pathway and to control body weight gain in obesity was recently validated using ClpB-expressing probiotics. Thus, an important functional contribution of gut bacteria to the host energy metabolism should be considered as a new integral part of the “homeostatic theory” of appetite regulation.

Keywords: appetite, feeding behavior, satiety, energy metabolism, nutrition, gut microbiota, neuropeptides, brain, probiotics.

«Недаром над всеми явлениями человеческой жизни господствует забота о насущном хлебе...»

И. П. Павлов

Введение

Регуляция аппетита и пищевого поведения является одной из ключевых тем интегративной физиологии. Важнейшую роль в этой регуляции играет взаимодействие кишечника с мозгом, выявленное уже более 100 лет назад И. П. Павловым и его коллегами. В своей речи по случаю присуждения Нобелевской премии в 1904 г. И. П. Павлов говорил: «...Точное знание судьбы пищи в организме должно составить предмет идеальной физиологии, физиологии будущего...» (Павлов 1951, 347). Современная наука действительно значительно продвинулась в понимании регуляции пищеварения, аппетита и пищевого поведения путем открытия молекулярно-

генетических основ этих процессов. Изначальная павловская концепция функциональной связи «кишечник — мозг» далее развивалась и укреплялась, например, открытием ряда пептидных гормонов (холецистокинин, нейропептид тирозин и др.), продуцируемых одновременно и в кишечнике, и в мозге, которые участвуют в интеграции процессов пищеварения, аппетита и когнитивной функции (Mayer 2011; Mutt 1988). Однако, несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных основ регуляции аппетита, эта проблема по-прежнему остается неразрешенной. Так, мировая «эпидемия» ожирения в большой степени связана с банальным перееданием и отсутствием эффективных и безопасных анорексигенных медикаментозных средств для профилактики и лечения гиперфагии. С другой стороны, механизмы происхождения нейропсихиатрических заболеваний, сопровождающихся

выраженными нарушениями пищевого поведения, таких как нервная анорексия и булимия, не окончательно раскрыты. Это выражается в том, что специфического лечения этих заболеваний не существует, и примерно 50% пациентов страдают от их хронических форм. Кроме того, смертность от нервной анорексии составляет около 10%, что является самым высоким показателем среди всех психиатрических заболеваний (Harris, Barraclough 1998). Анорексия как синдром при некоторых формах рака также представляет серьезную клиническую проблему, ухудшая прогноз выздоровления. Такая тревожная ситуация отражает недостаточное понимание физиологических механизмов регуляции аппетита и пищевого поведения и вызывает необходимость их дальнейшего исследования. Настоящая статья проливает свет на новое направление в исследованиях регуляции аппетита. В статье обсуждаются теоретические и экспериментальные данные, указывающие на возможную ключевую роль кишечных бактерий.

Развитие теорий регуляции аппетита

Аппетит часто ассоциируется с чувством голода, отличаясь от более широкого применения этого термина в научной литературе, в которой он описывается как физиологическая и эмоциональная составляющие различных видов мотивированного поведения, пищевого в том числе. Аппетит включает в себя висцеральные и эмоциональные ощущения, характерные для каждой из его трех основных фаз: чувство голода, чувство насыщения и чувство сытости (Blundell et al. 2010). В настоящей статье используется именно такое понятие аппетита. Переход от чувства голода через процесс насыщения к сытости, продолжающейся до появления нового чувства голода, составляет один цикл аппетита. Чередование таких циклов является движущей силой (драйвом) или мотивацией для осуществления пищевого поведения, выраженного в поиске, поглощении и переваривании пищи. Анализ выбора пищи и процесса ее потребления в норме и патологии являются основными подходами к исследованию аппетита. Было установлено, что длительность физиологической фазы насыщения у человека составляет 20 мин после начала приема пищи, затем переходя в фазу сытости средней продолжительности 5–6 ч (Labouré et al. 2002). Такой интервал между приемами пищи соответствует промежуткам между завтраком, обедом и ужи-

ном, т. е. обычному ритму питания, сформированному под воздействием естественного колебания аппетита в течение суток.

Поразительная стабильность чередования циклов аппетита подразумевает их точную регуляцию. Природа аппетита всегда вызывала интерес у физиологов, однако до сих пор не все механизмы этого процесса ясны. Например, нет четких ответов на вопросы, почему насыщение наступает именно через 20 мин, или почему нельзя наесться впрок, так как голод все равно появится через 5–6 часов. В настоящей статье автор предлагает новые подходы для решения этих вопросов. В историческом плане формулировка теорий, объясняющих регуляцию аппетита, следовала появлению новых данных о влиянии тех или иных факторов на изменения в пищевом поведении, выражавшиеся в повышении или снижении приема пищи (Hopkins, Blundell 2017). Основные теории аппетита можно условно разделить на механические, биохимические и метаболические. Очевидно, что новые теории учитывали предыдущие и становились более комплексными. Обзор ранних теорий регуляции аппетита прекрасно представлен в монографии А. М. Уголева (Уголев 1991).

Так, Вальтер Каннон, современник И. П. Павлова и автор теории гомеостаза, считал, что растяжение желудка после приема пищи служит главным сигналом к насыщению. Изменения уровня питательных веществ в крови легли в основу различных теорий аппетита, получивших названия в соответствии с каждым макронутриентом: углеводы — «глюкостатическая» — Майер, 1953 (Mayer 1953); жиры — «липостатическая» — Кеннеди, 1953 (Kennedy 1953); белки и аминокислоты — «аминостатическая» — Мелинкофф, 1956 (Mellinkoff et al. 1956). Ограниченность каждой из теорий макронутриентов очевидна, и академиком А. М. Уголевым была предложена «метаболическая» теория аппетита, которая подразумевает измерение организмом энергии, содержащейся во всех типах нутриентов (Уголев 1991). Похожая идея нашла свое отражение в «исхиометрической» теории Николаидиса (1974), предполагающей, что нервные клетки в гипоталамусе могли бы служить сенсорами энергетических субстратов (Nicolaidis 2011). В дальнейшем определение 5'АМФ-активируемой протеинкиназы в роли универсального детектора энергетического баланса клетки явилось биохимическим подтверждением метаболических теорий (Hardie, Carling 1997).

Гомеостатическая модель регуляции аппетита

Для интеграции различных теорий регуляции аппетита на организменном уровне Шварцем и коллегами в 2000 г. была предложена гомеостатическая модель (Schwartz et al. 2000). Эта модель предполагает, что переход от чувства голода к сытости и наоборот зависит от интенсивности энергетического обмена в организме. Например, снижение уровня потенциальной энергии в тканях, содержащих энергетические субстраты (в основном в жировой), должно вызывать чувство голода, а их повышение — чувство сытости. При этом изменение содержания энергетических субстратов в органах и тканях кодируются и передаются в мозг нервной и эндокринной системами. Основной молекулярный путь сигнализации, лежащий в основе этой модели, представлен белковым гормоном лептином (16 КДа), продуцируемым в жировой ткани (Friedman, Mantzoros 2015). Активация рецепторов к лептину в мозге ведет к снижению приема пищи, тогда как отсутствие функционального лептинового пути, например у мутантных мышей *ob/ob* или *db/db*, ведет к гиперфагии и ожирению. Продукция лептина и его концентрация в плазме крови прямо пропорциональны количеству жировой ткани, что предполагает его функциональную роль как аппетит-регулирующего гормона, посылающего в мозг сигналы о запасах энергии в жировой ткани.

Несмотря на важную катаболическую функцию лептина, у животных с его отсутствием или, наоборот, у животных с избытком лептина при ожирении краткосрочная регуляция аппетита сохраняется, означая, что ни лептин, ни жировая ткань *per se* не являются генераторами циклов голода/насыщения/сытости (Strohmayr, Smith 1987). Кроме того, низкая метаболическая активность жировой ткани, а также чувство голода при ее избытке а *rigid* не позволяют объяснить краткосрочную регуляцию аппетита обменом энергии в жировой ткани. Медленная суточная динамика изменения уровней экспрессии и концентрации лептина также не соответствует пищевым циклам. Чтобы компенсировать этот недостаток, гомеостатическая модель обычно включает в себя роль кишечных гормонов, секреция которых действительно соответствует изменениям аппетита. При этом игнорируется отсутствие прямой связи между жировой тканью и секрецией кишечных гормонов, т. е. теряется теоретическая основа регуляции аппетита на основе интенсивности

энергетического обмена, в данной модели объясняемая запасами энергии в жировой ткани.

Несмотря на все недостатки и противоречия «гомеостатической модели», на сегодняшний день она продолжает оставаться доминирующей теорией регуляции аппетита, включенной в университетские программы. Живучесть данной модели можно объяснить как отсутствием альтернативной теории регуляции аппетита, так и наличием безусловно правильной и всеми принимаемой общей направляющей идеи об основополагающей роли энергетического гомеостаза в регуляции поглощения энергии согласно второму закону термодинамики.

Ось «кишечная микробиота — мозг»

В кишечнике всех животных содержатся многочисленные бактерии, а также археи, вирусы и грибы, составляющие вместе микробиоту кишечника. По уточненным данным, суммарный вес кишечных бактерий у человека весом 70 кг составляет около 200 г, при этом общее количество бактерий почти равно количеству клеток человека, составляя $3,8 \times 10^{13}$ и $3,0 \times 10^{13}$ соответственно (Sender et al. 2016). Важно отметить, что для поддержания своих основных биологических процессов, включая питание и размножение, микробиота зависит от физиологии хозяина, который предоставляет и среду обитания, и питательные вещества (Turnbaugh et al. 2007). Функциональные взаимодействия между кишечными бактериями и их хозяином являются сложными и в основном определены как симбиотические. Действительно, бактериальный вклад в физиологию хозяина варьирует от переваривания пищевых волокон и выработки короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и витаминов до нормального функционирования иммунной системы (Hooper et al. 2012). С другой стороны, можно предположить, что филогенетически более древние микроорганизмы влияли в процессе эволюции на формирование организма хозяина, способного добывать из доступной окружающей среды пищевые субстраты и экстрагировать из них питательные элементы, используемые бактериями. Такое влияние выражается в существовании так называемой оси «кишечная микробиота — мозг», которую можно рассматривать как неотъемлемую часть функциональной связи «кишечник — мозг» (Cryan, Dinan 2012). Исследование оси «кишечная микробиота — мозг» в настоящее время является одним из приоритетных направлений в патогенезе нейропсихиатрических заболеваний (Hooks et al. 2018).

Циклы размножения кишечных бактерий и аппетит

Цель данной статьи — показать, что кишечные бактерии представляют важное звено в цепочке физиологических механизмов регуляции аппетита и что их включение в гомеостатическую модель должно заменить жировую ткань в качестве энергозависимого генератора ритмов голода/насыщения/сытости. Впервые эта идея и новая версия гомеостатической модели были предложены автором в 2017 г. и стали результатом как собственных исследований, так и анализа литературных данных (Fetissov 2017). За 3 года после публикации этой статьи накопились новые данные о роли кишечных бактерий в регуляции аппетита (van de Wouw et al. 2017), включая разработку их клинического применения, о чем будет сказано ниже.

Суть «микробной» теории в регуляции аппетита заключается в том, что прием пищи рефлекторно активирует секрецию нутриентов в полость кишечника, включая толстый кишечник, запуская таким образом автономный цикл размножения кишечных бактерий, которые в процессе своего метаболизма вырабатывают вещества, активирующие молекулярные пути насыщения и сытости. Снижение же концентрации таких веществ во время естественной гибели бактерий может вызывать чувство голода,

мотивируя к новому приему пищи и, соответственно, запуску нового цикла размножения бактерий (Fetissov 2017). Благодаря такому взаимодействию бактерий с организмом хозяина, они способны поддерживать высокую плотность микробной популяции, варьирующейся около 10^{12} бактериальных клеток/мл толстого кишечника.

Для подтверждения данной теории необходимо показать, что динамика размножения кишечных бактерий соответствует фазам аппетита, а также выявить молекулярные пути, связывающие фазы роста бактерий с фазами аппетита, например стационарную фазу с чувством сытости. Действительно, исследование, проведенное в 2016 г. под руководством автора данной статьи, показало, что при регулярном питании бактерий и при достижении их высокой плотности в популяции *in vitro* и *in vivo* бактерии демонстрируют специфическую динамику роста (Breton et al. 2016b). Эта динамика выражается в 20 мин экспоненциального роста с последующей стационарной фазой, длящейся не менее 2 ч. Таким образом, впервые было обнаружено, что динамика роста кишечных бактерий в условиях регулярных приемов пищи и плотности их популяции, соответствующей толстому кишечнику, совпадает с динамикой изменения аппетита (рис. 1).

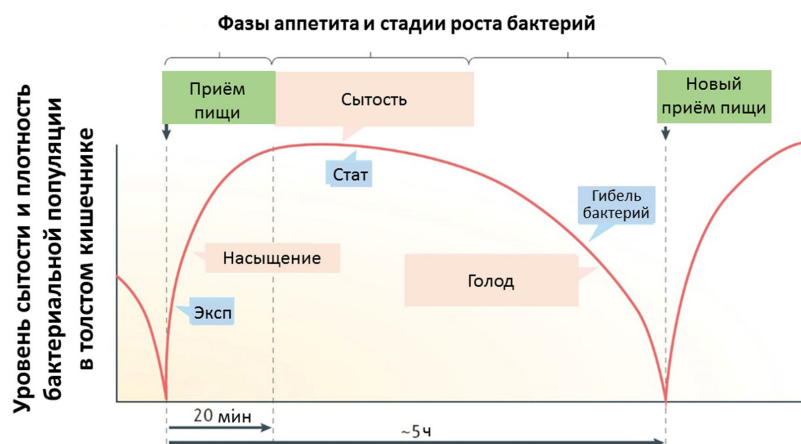


Рис. 1. Соответствие циклических изменений аппетита динамике роста бактерий в толстом кишечнике Согласно «микробной» теории аппетита, прием пищи хозяином совпадает с рефлекторным выделением жидкости и нутриентов в кишечник, которые запускают деление кишечных бактерий. Длительность экспоненциальной (Эксп) фазы роста — 20 мин — соответствует времени, необходимому для появления чувства насыщения, а длительность стационарной (Стат) фазы соответствует чувству сытости. Стадия гибели бактерий соответствует прогрессивно увеличивающемуся чувству голода, который вызывает новый прием пищи (адаптировано из: Fetissov 2017)

Fig. 1. Cyclic changes of appetite correspond to the dynamics of bacterial growth in the large intestine According to the “microbial” theory of appetite, food ingestion coincides with the reflex secretion of water and nutrients into the gut triggering the growth of intestinal bacteria. The duration of the exponential (Эксп) growth phase (20 min.) corresponds to the time necessary for satiation; while the duration of the stationary (Стат) phase, to the feeling of satiety. The decline phase (гибель бактерий) corresponds to the progressively increasing feeling of hunger which triggers a new meal. Y-axis, “Feeling of fullness and density of bacterial population in the large intestine” (adapted from: Fetissov 2017)

На чем основана такая динамика размножения бактерий? Важно отметить, что несмотря на то, что хозяин и обеспечивает кишечные бактерии нутриентами, бактерии сами регулируют свои фазы роста. Длительность экспоненциальной фазы зависит от исходного количества бактерий и готовности их генетического аппарата к делению при получении питательной среды. В процессе роста, при достижении оптимальной плотности, бактерии начинают выделять химические вещества, называемые «чувство кворума» (*quorum sensing*), которые тормозят дальнейшее деление всей микробной популяции, чувствительной к этим веществам. Этот важный процесс объясняет, почему кишечник не «раздувает» от бесконтрольного размножения бактерий. Период роста, равный 20 мин, соответствует минимальному времени, необходимому для 1 деления бактериальной ДНК, т. е. можно сказать, что при приеме пищи количество бактерий удваивается. Длительность стационарной фазы, при которой кишечные бактерии находятся в состоянии энергетического равновесия, точно не установлена. Такое равновесие, по сути, соответствует состоянию энергетического равновесия, т. е. сытости у хозяина, когда нет ни поиска нутриентов, ни их поглощения. Под воздействием факторов окружающей среды стационарная фаза плавно переходит в фазу отмирания бактерий. В тонком кишечнике к таким бактерицидным факторам относятся прежде всего желчные кислоты и различные пищеварительные ферменты. Отсутствие этих факторов в толстом кишечнике объясняет наивысшую в организме, да и вообще в природе, концентрацию бактерий. Несмотря на это, снижение числа бактерий в этом самом населенном микроорганизмами отделе кишечника также регулярно происходит путем лизиса бактериофагами. Бактериофаги являются вирусами, которые присутствуют в нормальной микробиоте кишечника в количестве, на порядок превышающем число бактерий. Они селективно разрушают бактериальные клетки, способствуя таким образом физиологическому выделению содержимого бактерий в кишечник. Кроме того, потеря бактерий происходит за счет дефекации (~15 г бактерий/день).

Метаболическая активность кишечных бактерий и организма хозяина

Регулярное размножение и отмирание бактерий в кишечнике означает, что микробиота кишечника является, по сути, биореактором, регулярно продуцирующим биомассу. В составе такой биомассы имеются как чисто питательные,

так и различные биоактивные вещества, как упоминалось выше. Так как среднее содержание белка в бактериальных клетках составляет 15% от их общей массы (или половины от сухой массы), то удвоение 200 г кишечных бактерий с последующим лизисом способно обеспечить организм человека 30 г белка (O'Connor, Adams 2010). Важная белок-синтезирующая роль кишечных бактерий хорошо известна у травоядных сельскохозяйственных животных. Клеточное деление — процесс энергоемкий: по приблизительным подсчетам, для воспроизводства 1 г бактерий требуется 1 ккал. Соответственно, для появления 200 г новых бактерий потребуется 200 ккал, а если цикл роста бактерий повторяется 2 раза в день, то 400 ккал в сутки. Таким образом, при среднем суточном потреблении взрослым человеком 2 000 ккал на долю бактерий приходится 20% всей поглощенной энергии. Учитывая большую разницу в суммарном весе бактерий (200 г) и взрослого человека (80 кг), суточная интенсивность метаболизма у бактерий (2 ккал/г) превышает в 100 раз таковую у человека (0,02 ккал/г), усредненную по массе тела. Такая высокая метаболическая активность бактерий, к тому же работающая как часы — деление в течение 20 мин до выхода в стационарную фазу, — может являться и энергетической основой, и пейсмейкером, задающими пищевой ритм и регулируемыми циклы аппетита.

Молекулярные основы влияния кишечных бактерий на аппетит

Анорексигенный эффект липополисахаридов (ЛПС), компонентов клеточной стенки грамм-отрицательных бактерий, известен давно и является частью болезненного поведенческого ответа (*sickness behavior*) на инфекцию (Chaskiel et al. 2016). Роль ЛПС в физиологической регуляции аппетита неясна, хотя он присутствует в крови у здоровых людей и его уровень повышается после приема жирной пищи (Amar et al. 2008). Наиболее изученные КЦЖК, продукты ферментации пищевых волокон бактериями кишечника, ацетат, пропионат и бутират также обладают анорексигенным эффектом, хотя было описано и противоположное влияние (Burne et al. 2015).

С позиции «микробной» модели регуляции аппетита необходимо подтвердить, что продукты синтеза бактерий способны вызывать чувство сытости во время стационарной фазы и что таких продуктов нет или недостаточно во время экспоненциальной фазы роста, которая соответствует приему пищи. Для проверки этой

гипотезы были протестированы эффекты внутрибрюшинного введения экстрактов белка кишечной палочки (*E. coli*, *Escherichia coli*), взятых в обеих фазах роста, на пищевое поведение у крыс. Исследования показали, что только белки стационарной фазы *E. coli* достоверно снижали прием пищи у животных и активировали анорексигенные пути в мозге. Кроме того, при инфузии в кишечник крыс такой экстракт стимулировал секрецию анорексигенного пептида тирозин-тирозин (*PUU*, *peptide YY*) в кровь (Breton et al. 2016b). Поскольку бактериальные белки выделяются из кишечных бактерий и в процессе секреции, и при естественном лизисе, этот эксперимент концептуально подтвердил, что стационарная фаза бактерий может быть механистически ассоциирована с чувством сытости.

Кроме того, был выявлен один из основных компонентов бактериальной белковой смеси *E. coli*, ответственный за анорексигенный эффект. Им оказался белок казеинолитической протеазы (*ClpB*, *caseinolytic protease B*) с молекулярной массой 96 КДа. Действительно, *ClpB* является белком так называемого «лунного света» (*moonlighting*), т. е. имеющий более чем одну функцию. С одной стороны, он выполняет функцию шаперона, т. е. молекулярной структуры, участвующей в диссоциации белков и восстановлении их третичной структуры, например при термическом шоке (Mogk, Schlieker et al. 2003). С другой стороны, *ClpB* был определен как конформационный миметик анорексигенного пептидного гормона меланотропина (α -*MSH*, α -*melanocyte-stimulating hormone*) (Tennoune et al. 2014). Это открытие было сделано при поиске микробного антигена, вызывающего образование перекрестно-реактивных антител к α -*MSH*.

Наряду с лептином пептид α -*MSH* является важнейшим медиатором, активирующим чувство насыщения и сытости, а также ускоряющим катаболические процессы, в том числе в жировой ткани (Anderson et al. 2016). Для осуществления этой функции α -*MSH* связывается с меланокортиновым рецептором 4 типа на нервных клетках в центральной и периферической нервных системах. Рецептор также экспрессируется и в других тканях, например в энтероэндокринных клетках кишечника, где его активация вызывает секрецию гормона насыщения *PUU* (Panaro et al. 2014). Интересно, что, несмотря на экспрессию меланокортиновых рецепторов в кишечнике, локальное наличие его эндогенного лиганда α -*MSH* минимально, т. к. основные его источники находятся в клетках мозга и промежуточной доле гипофиза.

Таким образом, можно предположить, что меланокортиновые рецепторы в кишечнике физиологически активируются не самим пептидом α -*MSH*, а α -*MSH*-подобными белками и пептидами, производными белков кишечных бактерий. Действительно, в *in vitro* исследованиях было показано, что *ClpB* способен активировать секрецию *PUU* (Dominique et al. 2019). Бактерии увеличивают продукцию *ClpB* в стационарной фазе роста, что связано с необходимостью диссоциации белков в клетке (Mogk, Deuerling et al. 2003). *ClpB* также секретируется бактериями, по-видимому принимая участие в регуляции стабильности бактериальной популяции. Таким образом, бактериальный *ClpB*, выделяющийся в кишечнике через 20 мин после начала приема пищи, может стимулировать энтероэндокринные клетки и высвобождать гормоны насыщения, например *PUU*, путем активации меланокортиновых рецепторов.

Действительно, в составе аминокислотной последовательности *ClpB E. coli* имеется фрагмент, комплементарный пептиду α -*MSH*, обладающий аффинностью к меланокортиновым рецепторам (Ericson et al. 2015). Изначальный биоинформатический анализ показал, что такой фрагмент присутствует в *ClpB* всех видов бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, но его нет в большинстве других бактерий, включая классические пробиотики, относящиеся к видам *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Enterococcus* (Fetisov et al. 2019). Однако недавнее исследование показало, что снижение функции *ClpB* за счет уменьшения некоторых других кишечных бактерий, например *Clostridia*, ассоциируется с ожирением (Arnoriaga-Rodríguez et al. 2020). Действительно, новый биоинформатический анализ выявил наличие α -*MSH*-комплементарного фрагмента в молекуле *ClpB* у некоторых кишечных бактерий, относящихся к классу *Clostridia*, например у *Faecalibacterium prausnitzii*.

Микробиота кишечника находится в непосредственном контакте не только с энтероцитами и энтероэндокринными клетками, но и с окончаниями блуждающего нерва в слизистой оболочке кишечника. Действительно, афферентные волокна *n. vagus* присутствуют в ворсинках кишечника и обладают набором рецепторов к большинству нутриентов, а также биоактивных веществ, включая кишечные гормоны (Powley et al. 2011; Williams et al. 2016). Бактериальные метаболиты, например КЦЖК, могут активировать *n. vagus* (Chen et al. 2019). Афференты блуждающего нерва имеют меланокортиновые рецепторы, что не исключает возможность их

прямой активации бактериальным белком *ClpB* (Campos et al. 2014).

Помимо кишечника, *ClpB E. coli* обнаруживается в плазме крови здоровых людей, что предполагает системное физиологическое действие этого бактериального белка (Breton et al. 2016a). В эксперименте на мышах было показано, что *ClpB* стимулирует электрическую активность α -*MSH*-синтезирующих нейронов аркуатного ядра гипоталамуса, т. е. непосредственно активирует центральные пути насыщения и сытости (Breton et al. 2016b). Наряду с ядрами ствола мозга, принимающими афферентные волокна блуждающего нерва, активация нейронов аркуатного ядра кишечными гормонами и лептином считается ключевым процессом в регуляции аппетита и пищевого поведения. Таким образом, центральный сенсорный механизм, обеспечивающий интеграцию метаболических процессов в органах и тканях, также способен получать информацию от кишечных бактерий.

Помимо влияния на чувство голода и насыщения, имеются данные о роли кишечных бактерий в регуляции пищевого предпочтения у хозяина, которая проявляется в стимулировании его к выбору пищи, содержащей субстраты бактериального метаболизма. Механизм такой регуляции формируется под воздействием окружающей среды, содержащей те или иные нутриенты (Alcock et al. 2014). Например, было показано, что тирамин, синтезируемый кишечными бактериями *Providencia*, действовал как нейротрансмиттер и вызывал предпочтение у червей *C. elegans* потреблять в пищу бактерии именно этого вида (O'Donnell et al. 2020).

Некоторые аспекты «микробной» теории аппетита требуют дальнейшего уточнения. Например, необходимо определить, какие конкретные бактерии у человека продуцируют *ClpB* и, соответственно, участвуют в регуляции аппетита. Кроме того, неизвестно, имеются ли другие бактериальные белки, способные активировать молекулярные пути насыщения, включая как систему меланокортиновых рецепторов, так и рецепторы других пептидных гормонов, например *РУУ* и холецистокинина. Также предстоит выяснить, существует ли рефлекторный механизм активации бактериального роста в кишечнике.

Жизнь без бактерий и аппетит

Участие кишечных бактерий в регуляции пищевого поведения иногда ставится под сомнение, так как такая регуляция присутствует

у аксеничных животных, т. е. выращенных в стерильных изоляторах, без каких-либо бактерий в их организме. Действительно, такие животные (исследования проводились на мышах и крысах), живущие без бактерий (*germ free*), развиваются внешне нормально, но с некоторыми изменениями в метаболизме и поведении. Так, у аксеничных мышей содержание жировой ткани и уровни лептина и глюкозы в крови снижены, энергетический обмен также снижен примерно на 27%, но при этом наблюдается повышенный прием пищи (Bäckhed et al. 2004; Swartz et al. 2012). Снижение энергетического обмена было также обнаружено в более ранних исследованиях на аксеничных крысах (Wostmann 1981). Эти экспериментальные данные в целом подтверждают представленные выше теоретические расчеты об участии кишечных бактерий в суммарном метаболизме хозяина. Наличие регуляции пищевого поведения у животных без микробиоты указывает на достаточность механизма генетического контроля такой регуляции в организме хозяина. При этом отсутствие микробиоты выражается в недостаточности механизмов чувства насыщения и нарушении энергетического обмена. Указанные выше различия, а также дифференциальная экспрессия регуляторных пептидов и белков в гипоталамусе (Liu et al. 2021), указывают на физиологическую роль бактерий, всегда присутствующих в кишечнике в естественных условиях обитания животных, в регуляции пищевого поведения. Взаимоотношения микробиоты и хозяина в регуляции гомеостатической функции можно образно сравнить с пилотом и автопилотом соответственно. Автопилот настроен на выполнение изначально заданной пилотом задачи, а транспортное средство, хоть и передвигается, но делает это ради пилотов и пассажиров. Когнитивные способности человека влияют на регуляцию аппетита, но не способны ее контролировать. Однако при некоторых заболеваниях, например при нервной анорексии, может появиться ложное чувство контроля над аппетитом.

Для понимания влияния состава микробиоты на организм хозяина в последнее время проведено большое количество исследований на аксеничных и гнотобиотических (т. е. с контролируемой микробиотой) мышах. Так, трансплантация специфических видов бактерий, а также комплексных фекальных микробиот от различных доноров, включая экспериментальных животных и человека, позволили показать влияние такого переноса на регуляцию энергетического обмена и иногда пищевого поведения у реципиента. Классическими считаются экс-

перименты по вызыванию ожирения у мышей, получивших фекальную микробиоту от доноров с ожирением (Turnbaugh et al. 2006). С другой стороны, перенос микробиоты от пациентов с нервной анорексией вызывал снижение приема пищи и набор веса тела у реципиентов (Hata et al. 2019). Надо отметить, что эксперименты по фекальной трансплантации не всегда воспроизводимы, что скорее всего связано с различным иммунным ответом на микробную трансплантацию.

Практическое применение

Важно отметить, что для воздействия на регуляцию пищевого поведения кишечная микробиота, в отличие от мозга, более доступна для терапевтического вмешательства, например через пробиотики. Действительно, ряд пробиотиков, уже ставших классическими, были разработаны в прошлом столетии, в чем есть вклад и российских ученых (Suvorov 2013). Молекулярные механизмы, лежащие в основе влияния кишечных бактерий на регуляцию функции мозга, включая пищевое поведение, начали исследоваться только недавно, и они требуют дальнейшего изучения для их возможного применения в медицинской практике. Тем не менее, исходя из физиологической роли бактериального белка *ClpB* в стимулировании чувства сытости и насыщения, был разработан *ClpB*-продуцирующий пробиотик для улучшения контроля чувства насыщения у пациентов с избыточным весом.

Критическая роль *ClpB* в коррекции гиперфагии и снижения набора веса тела была показана в серии экспериментов на мышах с ожирением с применением бактерий с мутацией гена *ClpB* в качестве контроля. В последующем в качестве потенциального пробиотика были выбраны и опробованы бактерии *Hafnia alvei* (*H. alvei*). Этот вид бактерий ранее входил в семейство *Enterobacteriaceae*, но в настоящее время они классифицируются как отдельное семейство *Hafniaceae*. В любом случае, главным критерием выбора послужило наличие у этих бактерий белка *ClpB* с α -MSH-подобным эпитопом. Кроме того, безопасность применения *H. alvei* человеком подтверждена многолетней практикой использования этих бактерий для производства мягких сыров, например камамбера. Хроническое внутрижелудочное введение *H. alvei* мышам с ожирением приводило к снижению приема пищи и набора веса за счет уменьшения содержания жировой ткани (Legrand et al. 2020). Недавние клинические исследования

показали, что прием *H. alvei* также эффективен по этим показателям у людей с повышенной массой тела.

Заключение

На основе вышеуказанных данных не вызывает сомнения, что метаболизм кишечных бактерий должен рассматриваться как неотъемлемая часть энергетического обмена всего макроорганизма. Особенности бактериального метаболизма, в частности его интенсивность и динамика, регулируемая внутренними факторами микробной популяции, в условиях постоянной доступности нутриентов предполагают роль кишечных бактерий в регуляции аппетита и пищевого поведения хозяина. При этом организм хозяина не только снабжает кишечные бактерии нутриентами и водой, но и в результате получает биомассу, используемую в различных физиологических процессах. Такие трофические взаимоотношения между кишечными бактериями и хозяином можно рассматривать в рамках «трофологии», предложенной А. М. Уголевым в качестве науки, объединяющей все живые организмы (Уголев 1991).

В заключение надо добавить, что предложенная модель регуляции аппетита с участием кишечных бактерий является гомеостатической и не выделяет независимую роль гедонического компонента, т. е. чувства удовольствия, в регуляции пищевого поведения как части глобальной системы вознаграждения за вовлечение и осуществление мотивированного поведения (Shechter, Schwartz 2018). Дофамин, секретируемый в прилежащем ядре (NAc, nucleus accumbens), является ключевым нейротрансмиттером в генерации чувства удовольствия. Нельзя исключать прямую или опосредованную роль кишечных бактерий в гедонической регуляции. Например, накопилось множество косвенных данных о связи микробиоты кишечника с грелином (Schalla, Stengel 2016). Грелин, орексигенный гормон, секретируемый энтероэндокринными клетками желудка перед приемом пищи, стимулирует дофаминергические нервные клетки вентральной покрышки (VTA, ventral tegmental area), проецирующиеся в NAc (Al Massadi et al. 2019). Нарушения метаболизма дофамина были обнаружены в мозге у аксеничных мышей (Diaz Heijt et al. 2011). Таким образом, для подтверждения возможной роли кишечных бактерий в гедонической регуляции необходимы дальнейшие исследования. Важно отметить, что у человека гедоническая составляющая аппетита подвержена влиянию социальных и культур-

ных факторов, часто приводящих к перееданию и повышенному весу тела. Возникновение порочного круга, где социокультурные факторы вызывают сдвиг в микробиоте кишечника, которая, в свою очередь, способствует формированию фенотипа метаболического синдрома и ожирения, представляется актуальной медицинской проблемой, требующей комплексных профилактических и терапевтических подходов. Понимание роли кишечной микробиоты в регуляции аппетита и пищевого поведения, без сомнения, позволит разработать такие подходы.

Благодарности

Автор выражает благодарность Е. С. Родионовой (Физиологический отдел им. И. П. Павлова Института экспериментальной медицины) за помощь в редактировании статьи.

Конфликт интересов

Автор является сооснователем биотехнологической компании TargEDys.

References

- O'Connor, C. M., Adams, J. U. (2010) *Essentials of cell biology*. Cambridge: NPG Education. [Online]. Available at: https://web.iitd.ac.in/~amittal/SBL101_Essentials_Cell_Biology.pdf (accessed 07.02.2021). (In English)
- Al Massadi, O., Nogueiras, R., Dieguez, C., Girault, J. A. (2019) Ghrelin and food reward. *Neuropharmacology*, vol. 148, pp. 131–138. <https://www.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.01.001> (In English)
- Alcock, J., Maley, C. C., Aktipis, C. A. (2014) Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *BioEssays*, vol. 36, no. 10, pp. 940–949. <https://www.doi.org/10.1002/bies.201400071> (In English)
- Amar, J., Burcelin, R., Ruidavets, J. B. et al. (2008) Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 87, no. 5, pp. 1219–1223. <https://www.doi.org/10.1093/ajcn/87.5.1219> (In English)
- Anderson, E. J. P., Çakir, I., Carrington, S. J. et al. (2016) 60 YEARS OF POMC: Regulation of feeding and energy homeostasis by α -MSH. *Journal of Molecular Endocrinology*, vol. 56, no. 4, pp. T157–T174. <https://www.doi.org/10.1530/JME-16-0014> (In English)
- Arnoriaga-Rodríguez, M., Mayneris-Perxachs, J., Burokas, A. et al. (2020) Gut bacterial ClpB-like gene function is associated with decreased body weight and a characteristic microbiota profile. *Microbiome*, vol. 8, article 59. <https://www.doi.org/10.1186/s40168-020-00837-6> (In English)
- Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T. et al. (2004) The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 101, no. 44, pp. 15718–15723. <https://www.doi.org/10.1073/pnas.0407076101> (In English)
- Blundell, J., de Graaf, C., Hulshof, T. et al. (2010) Appetite control: Methodological aspects of the evaluation of foods. *Obesity Reviews*, vol. 11, no. 3, pp. 251–270. <https://www.doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00714.x> (In English)
- Breton, J., Legrand, R., Akkermann, K. et al. (2016a) Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, vol. 49, no. 8, pp. 805–808. <https://www.doi.org/10.1002/eat.22531> (In English)
- Breton, J., Tenuoune, N., Lucas, N. et al. (2016b) Gut commensal *E. coli* proteins activate host satiety pathways following nutrient-induced bacterial growth. *Cell Metabolism*, vol. 23, no. 2, pp. 324–334. <https://www.doi.org/10.1016/j.cmet.2015.10.017> (In English)
- Byrne, C. S., Chambers, E. S., Morrison, D. J., Frost, G. (2015) The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *International Journal of Obesity*, vol. 39, no. 9, pp. 1331–1338. <https://www.doi.org/10.1038/ijo.2015.84> (In English)
- Campos, C. A., Shiina, H., Ritter, R. C. (2014) Central vagal afferent endings mediate reduction of food intake by melanocortin-3/4 receptor agonist. *Journal of Neuroscience*, vol. 34, no. 38, pp. 12636–12645. <https://www.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1121-14.2014> (In English)
- Chaskiel, L., Paul, F., Gerstberger, R. et al. (2016) Brainstem metabotropic glutamate receptors reduce food intake and activate dorsal pontine and medullar structures after peripheral bacterial lipopolysaccharide administration. *Neuropharmacology*, vol. 107, pp. 146–159. <https://www.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.03.030> (In English)
- Chen, H., Nwe, P.-K., Yang, Y. et al. (2019) A forward chemical genetic screen reveals gut microbiota metabolites that modulate host physiology. *Cell*, vol. 177, no. 5, pp. 1217–1231. <https://www.doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.036> (In English)
- Cryan, J. F., Dinan, T. G. (2012) Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 13, pp. 701–712. <https://www.doi.org/10.1038/nrn3346> (In English)
- Diaz Heijtz, R., Wang, S., Anuar, F. et al. (2011) Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 108, no. 7, pp. 3047–3052. <https://www.doi.org/10.1073/pnas.1010529108> (In English)

- Dominique, M., Breton, J., Guérin, C. et al. (2019) Effects of macronutrients on the in vitro production of ClpB, a bacterial mimetic protein of α -MSH and its possible role in the satiety signaling. *Nutrients*, vol. 11, no. 9, article 2115. <https://www.doi.org/10.3390/nu11092115> (In English)
- Ericson, M. D., Schnell, S. M., Freeman, K. T., Haskell-Luevano, C. (2015) A fragment of the *Escherichia coli* ClpB heat-shock protein is a micromolar melanocortin 1 receptor agonist. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 25, no. 22, pp. 5306–5308. <https://www.doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.09.046> (In English)
- Fetissov, S. O. (2017) Role of the gut microbiota in host appetite control: Bacterial growth to animal feeding behaviour. *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 13, no. 1, pp. 11–25. <https://www.doi.org/10.1038/nrendo.2016.150> (In English)
- Fetissov, S. O., Legrand, R., Lucas, N. (2019) Bacterial protein mimetic of peptide hormone as a new class of protein-based drugs. *Current Medicinal Chemistry*, vol. 26, no. 3, pp. 546–553. <https://www.doi.org/10.2174/0929867324666171005110620> (In English)
- Friedman, J. M., Mantzoros, C. S. (2015) 20 years of leptin: From the discovery of the leptin gene to leptin in our therapeutic armamentarium. *Metabolism*, vol. 64, no. 1, pp. 1–4. <https://www.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.023> (In English)
- Hardie, D. G., Carling, D. (1997) The AMP-activated protein kinase. Fuel gauge of the mammalian cell? *European Journal of Biochemistry*, vol. 246, no. 2, pp. 259–273. <https://www.doi.org/10.1111/j.1432-1033.1997.00259.x> (In English)
- Harris, E. C., Barraclough, B. (1998) Excess mortality of mental disorder. *The British Journal of Psychiatry*, vol. 173, no. 1, pp. 11–53. <https://www.doi.org/10.1192/bjp.173.1.11> (In English)
- Hata, T., Miyata, N., Takakura, S. et al. (2019) The gut microbiome derived from anorexia nervosa patients impairs weight gain and behavioral performance in female mice. *Endocrinology*, vol. 160, no. 10, pp. 2441–2452. <https://www.doi.org/10.1210/en.2019-00408> (In English)
- Hooks, K. B., Konsman, J. P., O'Malley, M. A. (2018) Microbiota-gut-brain research: A critical analysis. *Behavioral and Brain Sciences*, vol. 42, article e60. <https://www.doi.org/10.1017/S0140525X18002133> (In English)
- Hooper, L. V., Littman, D. R., Macpherson, A. J. (2012) Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*, vol. 336, no. 6086, pp. 1268–1273. <https://www.doi.org/10.1126/science.1223490> (In English)
- Hopkins, M., Blundell, J. E. (2017) Energy metabolism and appetite control: Separate roles for fat-free mass and fat mass in the control of food intake in humans. In: *Appetite and food intake: Central control*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press / Taylor & Francis Publ., Chapter 12. PMID: 28880518. <https://www.doi.org/10.1201/9781315120171-12> (In English)
- Kennedy, G. C. (1953) The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, vol. 140, no. 901, pp. 578–592. <https://www.doi.org/10.1098/rspb.1953.0009> (In English)
- Labouré, H., Van Wymelbeke, V., Fantino, M., Nicolaidis, S. (2002) Behavioral, plasma, and calorimetric changes related to food texture modification in men. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 282, no. 5, pp. R1501–R1511. <https://www.doi.org/10.1152/ajpregu.00287.2001> (In English)
- Legrand, R., Lucas, N., Dominique, M. et al. (2020) Commensal *Hafnia alvei* strain reduces food intake and fat mass in obese mice — a new potential probiotic for appetite and body weight management. *International Journal of Obesity*, vol. 44, no. 5, pp. 1041–1051. <https://www.doi.org/10.1038/s41366-019-0515-9> (In English)
- Liu, R., Wei, P., Keller, C. et al. (2021) Integrated label-free and 10-plex dileu isobaric tag quantitative methods for profiling changes in the mouse hypothalamic neuropeptidome and proteome: Assessment of the impact of the gut microbiome. *Analytical Chemistry*, vol. 92, no. 20, pp. 14021–14030. <https://www.doi.org/10.1021/acs.analchem.0c02939> (In English)
- Mayer, E. A. (2011) Gut feelings: The emerging biology of gut-brain communication. *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 12, no. 8, pp. 453–466. <https://www.doi.org/10.1038/nrn3071> (In English)
- Mayer, J. (1953) Glucostatic mechanism of regulation of food intake. *The New England Journal of Medicine*, vol. 249, no. 1, pp. 13–16. <https://doi.org/10.1056/NEJM195307022490104> (In English)
- Mellinkoff, S. M., Frankland, M., Boyle, D., Greipel, M. (1956) Relationship between serum amino acid concentration and fluctuations in appetite. *Journal of Applied Physiology*, vol. 8, no. 5, pp. 535–538. <https://www.doi.org/10.1152/jappl.1956.8.5.535> (In English)
- Mogk, A., Deuerling, E., Vorderwulbecke, S. et al. (2003) Small heat shock proteins, ClpB and the DnaK system form a functional triade in reversing protein aggregation. *Molecular Microbiology*, vol. 50, no. 2, pp. 585–595. <https://www.doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03710.x> (In English)
- Mogk, A., Schlieker, C., Strub, C. et al. (2003) Roles of individual domains and conserved motifs of the AAA+ chaperone ClpB in oligomerization, ATP hydrolysis, and chaperone activity. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 278, no. 20, pp. 17615–17624. <https://doi.org/10.1074/jbc.M209686200> (In English)
- Mutt, V. (ed.). (1988) *Gastrointestinal hormones. Vol. 11*. San Diego: Academic Press, 545 p. (In English)
- Nicolaidis, S. (2011) Metabolic and humoral mechanisms of feeding and genesis of the ATP/ADP/AMP concept. *Physiology & Behavior*, vol. 104, no. 1, pp. 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.04.058> (In English)

- O'Donnell, M. P., Fox, B. W., Chao, P.-H. et al. (2020) A neurotransmitter produced by gut bacteria modulates host sensory behaviour. *Nature*, vol. 583, no. 7816, pp. 415–420. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2395-5> (In English)
- Panaro, B. L., Tough, I. R., Engelstoft, M. S. et al. (2014) The melanocortin-4 receptor is expressed in enteroendocrine L cells and regulates the release of peptide YY and glucagon-like peptide 1 in vivo. *Cell Metabolism*, vol. 20, no. 6, pp. 1018–1029. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.10.004> (In English)
- Pavlov, I. P. (1951) *Polnoe sobranie sochinenij [Full composition of writings]: In 6 vols. Vol. 2: In 2 books.* 2nd ed. Moscow; Leningrad: USSR Academy of Sciences Publ., 592 p. (In Russian)
- Powley, T. L., Spaulding, R. A., Haglof, S. A. (2011) Vagal afferent innervation of the proximal gastrointestinal tract mucosa: Chemoreceptor and mechanoreceptor architecture. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 519, no. 4, pp. 644–660. <https://doi.org/10.1002/cne.22541> (In English)
- Schalla, M. A., Stengel, A. (2016) Effects of microbiome changes on endocrine ghrelin signaling — a systematic review. *Peptides*, vol. 133, article 170388. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170388> (In English)
- Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D. Jr. et al. (2000) Central nervous system control of food intake. *Nature*, vol. 404, no. 6778, pp. 661–671. <https://doi.org/10.1038/35007534> (In English)
- Sender, R., Fuchs, S., Milo, R. (2016) Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biology*, vol. 14, no. 8, article e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533> (In English)
- Shechter, A., Schwartz, G. J. (2018) Gut-brain nutrient sensing in food reward. *Appetite*, vol. 122, pp. 32–35. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.12.009> (In English)
- Strohmayr, A. J., Smith, G. P. (1987) The meal pattern of genetically obese (*ob/ob*) mice. *Appetite*, vol. 8, no. 2, pp. 111–123. [https://doi.org/10.1016/S0195-6663\(87\)80004-1](https://doi.org/10.1016/S0195-6663(87)80004-1) (In English)
- Suvorov, A. (2013) Gut microbiota, probiotics, and human health. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, vol. 32, no. 3, pp. 81–91. <https://doi.org/10.12938/bmfh.32.81> (In English)
- Swartz, T. D., Duca, F. A., de Wouters, T. et al. (2012) Up-regulation of intestinal type 1 taste receptor 3 and sodium glucose luminal transporter-1 expression and increased sucrose intake in mice lacking gut microbiota. *British Journal of Nutrition*, vol. 107, no. 5, pp. 621–630. <https://doi.org/10.1017/S0007114511003412> (In English)
- Tennoune, N., Chan, P., Breton, J. et al. (2014) Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide α -MSH, at the origin of eating disorders. *Translational Psychiatry*, vol. 4, no. 10, article e458. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.98> (In English)
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M. et al. (2007) The human microbiome project. *Nature*, vol. 449, no. 7164, pp. 804–810. <https://doi.org/10.1038/nature06244> (In English)
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A. et al. (2006) An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, vol. 444, no. 7122, pp. 1027–1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414> (In English)
- Ugolev, A. M. (1991) *Teoriya adekvatnogo pitaniya i trofologiya [Adequate nutrition theory and trophology]*. Leningrad: Nauka Publ., 270 p. (In Russian)
- Van de Wouw, M., Schellekens, H., Dinan, T. G., Cryan, J. F. (2017) Microbiota-gut-brain axis: Modulator of host metabolism and appetite. *The Journal of Nutrition*, vol. 147, no. 5, pp. 727–745. <https://doi.org/10.3945/jn.116.240481> (In English)
- Williams, E. K., Chang, R. B., Storchlic, D. E. et al. (2016) Sensory neurons that detect stretch and nutrients in the digestive system. *Cell*, vol. 166, no. 1, pp. 209–221. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.011> (In English)
- Wostmann, B. S. (1981) The germfree animal in nutritional studies. *Annual Review of Nutrition*, vol. 1, pp. 257–279. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.01.070181.001353> (In English)