МИКРОФЛОРА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ОЖИРЕНИЕ

Лоранская И. Д., Степанова Е. В., Купаева В. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России

GUT MICROBIOTA AND OBESITY

Loranskaya I. D., Stepanova E. V., Kupaeva V. A.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Лоранская И. Д. — кафедра гастроэнтерологии, зав. кафедрой, докт. мед. наук, профессор

Степанова Е. В. — кафедра гастроэнтерологии, доцент, канд. мед. наук

Купаева В. А. — кафедра гастроэнтерологии, ординатор

Loranskaya I. D. — Department of Gastroenterology, D. Med.Sci, Professor

Stepanova E. V. — Department of Gastroenterology, PhD

Kupaeva V. A. — Department of Gastroenterology, post-graduate student

Лоранская

Ирина Дмитриевна

Loranskaya Irina D.

gastromapo@yandex.ru

Резюме

В обзоре рассмотрены современные представления о механизмах развития ожирения при нарушениях кишечного микробиоценоза, перспективы использования биокоррекции микрофлоры в лечении метаболических заболеваний.

Ключевые слова: микрофлора кишечника, ожирение, метаболические нарушения

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 139 (3): 79–83

Summary

The review deals modern ideas about mechanisms of obesity development due to disorders of gut microbiota, prospects of using probiotics and prebiotics in treatment of metabolics diseases.

Keywords: gut microbiota, obesity, metabolics diseases.

Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 139 (3): 79–83

Проблема ожирения часто является предметом обсуждения в медицинской литературе за последние годы. Эффективность решения данной проблемы приобретает не только медицинское, но и социальное значение. В настоящее время ожирением страдают от 9 до 57 % населения стран Европейского региона и Северной Америки [1] — это пациенты всех возрастных групп, имеющие разный социальный статус. Ожирение может рассматриваться как хроническое патологическое состояние в результате сложных взаимодействий между культурными, психологическими и генетическими факторами. В течение последних 30–40 лет повышенный интерес к проблеме ожирения обусловлен широким спектром метаболических нарушений, в числе которых инсулиннезависимый сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, заболевания желчного пузыря и ряд других, ассоциированных с ожирением [28]. Больные ожирением имеют высокий риск развития сахарного диабета 2 типа, гипертонической болезни, дислипидемии, неалкогольной жировой болезни печени, злокачественных новообразований, а также снижение качества и продолжительности жизни [2,5].

Комплексная терапия ожирения включает формирование нового стиля пищевого поведения,

физической активности, применение медикаментозной терапии, в случае тяжелых степеней ожирения (III и IV) используют бариатрические операции [22]. Однако недостаточная эффективность и возникновение побочных эффектов лекарственных препаратов, а также возможность серьезных осложнений хирургических методов лечения требуют поиска новых безопасных и оптимальных мероприятий борьбы с ожирением.

Как известно, ожирение является результатом нарушения баланса потребления энергии и ее расхода в организме человека, что происходит на фоне низкой физической активности. Механизмы развития данного дисбаланса продолжают изучаться. Основные причины ожирения хорошо знакомы: неправильное питание, малоподвижный образ жизни и наследственная предрасположенность. Исследования последних лет все больше убеждают, что важные источники этой проблемы буквально скрываются в организме человека — это миллиарды и миллиарды кишечных микробов [29].

Причинно-следственная связь изменений кишечной микрофлоры и ожирения остается нерешенной, но наличие микроорганизмов в кишечнике — необходимое условие развития ожирения [6]. Исследования последних лет показали, что

микрофлора кишечника может играть важную роль в генезе ожирения и метаболического синдрома [7], поскольку оказывает влияние на абсорбцию пищевых нутриентов и распределение энергии [41].

В настоящее время проблема микробиоценоза человека переживает эпоху ренессанса, что, безусловно, связано и с появлением высокотехнологичных методов исследования. Этот диагностический прорыв сделал возможным лишь немного приподнять завесу тайны «второго генома человека», как называют микробиоту человека. Микрофлора желудочно-кишечного тракта является наиболее представительной как в количественном, так и в качественном отношении. Именно она играет ключевую роль в процессе пищеварения, обеспечения колонизационной резистентности и индивидуальности человека, развитии ряда патологических состояний [4]. Кишечная эубиотическая микрофлора участвует в сохранении структурной и функциональной целостности слизистой оболочки, регуляции моторной активности, обеспечивающей перемещение субстрата по желудочно-кишечному тракту, трансформации пищевых веществ путем липолиза и гидролиза, пищеварительном процессе с помощью субстратного и нейроэндокринного механизмов, защите от агрессии чужеродных антигенов [2].

Начатые более трех столетий назад исследования состава кишечного микробиоценоза, его нормальной и патологической физиологии продолжают. Благодаря расширению спектра диагностических возможностей, особенно молекулярно-генетических исследований, мы стали больше знать о микрофлоре разных отделов желудочно-кишечного тракта, ее составе и функциональных особенностях. Появилось представление о полостном и пристеночном микробиотопе органов пищеварения, определены основные флотипы бактерий, участвующие в поддержании эубиоза: Firmicutes, Bacteroides, Actinobacteria, Proteobacteria, и составляющие более 90% микробной массы кишечника [35].

По нашим данным, в составе пристеночной (мукозной) микрофлоры ротовой полости и кишечника у здоровых людей преобладают представители флотипа Bacteroides. Вторую позицию занимают Firmicutes: Streptococcus в полости рта и тонкой кишке, Ruminococcus — в толстой кишке. На третьей позиции в полости рта и тонкой кишке также представители флотипа Firmicutes — Veillonella и Ruminococcus соответственно, в толстой кишке представители Proteobacteria — Enterobacterium [4].

Взаимосвязь кишечной микробиоты и метаболических нарушений впервые была доказана в лаборатории Дж. Гордон в Вашингтонском Университете. Авторы продемонстрировали, что у лептин-дефицитных мышей, характеризующихся повышенным аппетитом и ожирением, в составе кишечной микрофлоры имеется дефицит Bacteroidetes и повышенное количество Firmicutes по сравнению с контрольными животными [31]. Они одними из первых изучили роль микробиоты кишечника в развитии ожирения. В серии экспериментов [9] они впервые показали, что микроорганизмы кишечника разрушались у перекормленных мышей с ожирением. Способность проникновения в суть проблемы была

продемонстрирована Дж. Гордоном в использовании безмикробных мышей, которые родились и воспитывались в неинфицированных условиях. Исследования показали, что стерильные мыши могут съесть то, что им нравится, не прибавляя при этом в весе. Но при пересадке нормальной микрофлоры в кишечник и избыточном пищевом рационе мыши прибавили в весе. Это ясно показало, что микрофлора имеет решающее значение для переваривания и усвоения пищи. Когда исследователи пересадили микрофлору мышей с ожирением тощим стерильным мышам, то последние стали тучными. Дж. Гордон продолжил исследование с участием людей, используя три пары взрослых близнецов, которые отличались по весу. Когда ученые взяли образец стула от более толстого близнеца и поместили его в кишку стерильной мыши, она стала толще, чем мыши, получающие трансплантат от тощего близнеца. Последующие эксперименты Дж. Гордона показали, что микробы из кишечника тощих мышей более активно способны колонизировать кишечник жирных мышей, чем наоборот. Предположительно, что худые люди и их «здоровая» микрофлора имеют меньше шансов быть «завоеванной» микробами толстых людей. Идеи Дж. Гордона легли в основу клинических испытаний по применению фекальных трансплантатов от нормальных доноров для пациентов с ожирением и диабетом. Дальнейшее исследование этих же авторов обнаружило сходные изменения в кишечной микробиоте людей с ожирением [32]. У пациентов с потерей веса после бариатрических операций высокое содержание бактероидов и Prevotella в кишечнике имело отрицательную корреляцию с потреблением энергии и массой жировой ткани [23].

Исследования последних лет показали различия в составе микрофлоры кишечника мышей с нормальным весом и ожирением. Кроме того заселение нормальной микрофлоры мышам со стерильным кишечником приводит к увеличению веса тела и жировой массы. Трансплантация кишечной микробиоты мышей с ожирением также приводит к развитию ожирения у мышей реципиентов. Сделано предположение, что микрофлора доноров усиливает извлечение энергии из пищи, даже из продуктов с низкой калорийностью, а именно пищевых волокон. Микробиота экспрессирует протеины, обеспечивающие накопление максимального потенциала калорий [25]. Интересно, что микрофлора кишечника худой мыши может заселять кишечник животного с ожирением и препятствует избыточному весу, однако это зависит от диетического режима [20].

У лиц с ожирением также выявлены различия фекальной микрофлоры по сравнению со здоровыми людьми. Соотношение Firmicutes и Bacteroidetes в фекальных массах здоровых взрослых составляет 10/1, у больных ожирением 100/1. Таким образом ожирение ассоциировано с увеличением числа Firmicutes и снижением фекальных Bacteroidetes [35]. Такие же количественные и качественные изменения кишечной микрофлоры наблюдаются у животных с ожирением. Известно, что они обратимы: низкокалорийная диета способна восстановить баланс Bacteroides/Firmicutes, что приводит

Диета	Кишечная флора	Экспериментальное животное	Человек
Высокожировая диета	Bacteroides	Снижается	Снижается
	Firmicutes	Повышается	Повышается
Низкожировая диета	Bacteroides	Повышается	Повышается
	Firmicutes	Снижается	Снижается

Таблица 1. Влияние высокожировой диеты на состояние микробиоты кишечника.

к снижению веса у животных с ожирением. Этот факт является подтверждением роли кишечного микробиоценоза при ожирении [43]. Фактор питания играет важную роль в составе кишечной микробиоты. По мнению ряда авторов использование в пищевом рационе определенного продукта в течение 4 дней значительно меняет композицию микробиоты человека [41,16]. Известны результаты влияния высокожировой диеты на микробиоту кишечника у животных и человека (табл. 1) [16].

К примеру, пальмовое масло является одним из продуктов, индуцирующих прибавку массы тела и снижающих микробное разнообразие в кишечнике, меняющих соотношение Firmicutes и Bacteroides [17,18].

У населения сельской местности с традиционным питанием, содержащим достаточную квоту пищевых волокон на фоне низкожировой диеты, количественно и качественно микробиота кишечника более разнообразна, чем у лиц, предпочитающих западный вариант питания (высокожировая диета с дефицитом пищевых волокон). Изучение состава микробиоты 169 лиц с ожирением и 123 с нормальным весом позволило разделить всех на 2 группы: 1 — люди с низким уровнем генетической микробной информации и 2 — лица с высоким уровнем различных бактериальных генов в кишечнике. 1 группу представляли пациенты с ожирением, дислипидемией и инсулинорезистентностью [30]. Полученные данные позволяют сделать вывод о возможностях манипуляции с кишечной микробиотой для профилактики метаболических нарушений. Экспериментальные работы показали также возможность увеличения жировой массы у мышей, обусловленную супрессией липогенеза в печени и подавлением аккумуляции триглицеридов в белой жировой ткани. Этот эффект может быть связан с активной продукцией Fiaf (фактора адипоцитов, индуцирующего голод) в кишечнике. Fiaf является ингибитором липопротеиновой липазы (LPL), отвечающей за высвобождение жирных кислот из циркулирующих хиломикрон, что приводит к аккумуляции триглицеридов в жировой ткани [11].

Кишечные бактерии способны также снижать экспрессию в печени и мышцах AMPK (аденозин-монофосфат активированную протеинкиназу) — ключевой фермент в стимуляции бета — окисления жирных кислот. Короткоцепочечные жирные кислоты, являющиеся метаболитами сахаролитических микробов, способны регулировать продукцию инкретинов — пептида YY, глюкагоноподобного пептида-1 и 2, контролирующей продукцию и высвобождение инсулина, снижающих уровень глюкозы крови. В итоге моносахариды — продукты метаболизма бактерий — в результате

всасывания и транспорта по портальному кровотоку в печень активируют цитоплазматический печеночный фактор, стимулирующий активность процессов липогенеза [25].

Возможность участия кишечной микробиоты в развитии ожирения подтверждается также в экспериментах Сani. Авторы провели ряд экспериментов и показали повышение уровня циркулирующего липополисахарида (LPS) на фоне высокожировой диеты у животных. При этом наблюдались изменения в составе микробиоты, усиление продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF-alpha), регулирующих также толерантность к глюкозе. Таким образом получено подтверждение возможной роли LPS в иницировании хронического воспалительного процесса на фоне приема высокожирового рациона, что ведет к развитию инсулинорезистентности, сахарного диабета и ожирения [38].

Воздействие антибиотиков на кишечные микробиоты и на массу тела оценил в своих работах Martin Blaser [10]. Он показал, что, при введении молодым мышам низких доз антибиотиков (подобные препараты дают скоту), они прибавляют на 15 процентов больше жира, чем мыши, которым не давали препараты. Антибиотики могут уничтожить некоторые из бактерий, помогающих поддерживать здоровый вес тела. Эпидемиологические исследования на людях показали, что лечение антибиотиками в течение первых шести месяцев жизни, или нарушение колонизации кишечника у родившихся путем кесарева сечения, может увеличить риск избыточного веса в более позднем возрасте. Эти два фактора не зависят от потребления калорий или метаболизма, но оказывают большое влияние на кишечную микробиоту [15].

Кишечная микробиота определяет и состояние кишечного барьера. Установлено, что изменения кишечной микробиоты при ожирении приводят к нарушению барьерной функции кишечника, в результате из просвета кишки в организм проникает повышенное количество микроорганизмов и способствует развитию хронического слабо выраженного воспаления жировой ткани, которое известно, как патогенетический фактор ожирения [21].

Большое количество работ, посвященных взаимосвязи ожирения и кишечной микробиоты, представляют результаты экспериментальных исследований на животных. Изучение микробиоты человека представляет большие трудности и должно учитывать различные факторы, влияющие на результаты: это гендерные различия, питание, географические особенности проживания, этническая популяция, возраст, прием антибиотиков. Известно, например, что двигательная активность кишечника контролируется половыми гормонами

[19]. Поэтому женщины имеют более медленный кишечный транзит, чем мужчины. Это может быть связано с тем, что метаболизм и абсорбция короткоцепочечных жирных кислот выше у женщин, рН фекальных масс у женщин также выше. Кишечный транзит у лиц с ожирением также замедлен, что может приводить к более высокому уровню усвояемости пищи, всасыванию пищевых нутриентов и прибавке массы тела [8].

Состав кишечной микрофлоры также имеет гендерные различия и зависит от характера питания индивида [24]. Известно, что 1 г жира обеспечивает 9 ккал энергии, что в 2 с лишним раза больше, чем углеводы и белки (около 4 ккал/г). Поэтому квота жиров в рационе взрослого человека составляет 25–30 % дневного калоража. Пищевые жиры оказывают значительное влияние на состав кишечной микрофлоры, а не на развитие ожирения. Это было показано в опытах на мышах [18]. Метаболизм углеводов снижает объем потребляемой пищи и риск развития ожирения. Потребление протеинов является известной стратегией в лечении ожирения — белки дают более выраженное чувство сытости при меньшей калорийности. Однако эффекты продуктов метаболизма белков микробиотой изучены недостаточно, тем более мы знаем и нежелательные для здоровья человека. Изучение процесса ферментации белков бактериями с помощью продуктов, меченных изотопами (N^{15}) не позволяет четко дифференцировать микробный и эндогенный метаболизм аминокислот [40]. Микробиота населения одного географического района имеет много общего по своему составу, как отпечатки пальцев [36,37].

До сих пор мы не знаем, какое количество КЖК в кишечнике необходимо в норме и является фактором риска развития патологических состояний. Очевидно, что снижение аппетита и массы тела на фоне приема большого количества пищевых волокон может быть связано с продуктами их метаболизма — короткоцепочечными жирными кислотами (КЖК) [27]. Однако потребление значительного количества пищевых волокон может сопровождаться побочными диспептическими жалобами. В связи с этим предпочтительным является назначение непосредственно КЖК, что используется в клинической практике лечения язвенного колита, болезни Крона, диареи, ожирения [39,12].

Основные представители КЖК — ацетат, пропионат, бутират, соотношение которых в толстой кишке и кале 60:20:20. Ацетат и пропионат — продукты метаболизма бактерий фило типа бактероидов, бутират преимущественно продуцируется фило типом Firmicutes [42]. Среди многочисленных физиологических эффектов КЖК известна и их роль в регуляции аппетита, метаболизма липидов и глюкозы. КЖК активируют рецепторы свободных жирных кислот 2 и 3 — участников регуляции энергетического баланса на уровне кишечника, повышают высвобождение гормонов анорексии — PYY и GLP-1, а также лептина из жировой ткани, что ведет к снижению потребления пищи и массы тела [33,13]. Результаты экспериментального исследования Y. Lu et al. [34] показали, что прием КЖК у мышей на фоне высокожирового рациона нормализует соотношение Firmicutes/Bacteroides, что влияет на метаболизм липидов. Эти же авторы обнаружили снижение уровня бифидобактерий в кишечнике мышей с ожирением, в то время как назначение пребиотиков (КЖК) повышают численность бактерий, что сопровождается нормализацией массы тела. При этом концентрация лактобактерий была значительно повышена. Назначение ацетата или бутирата мышам, получавшим высокожировой рацион, редуцировало количество лактобактерий. Таким образом, добавление в пищевую рацион КЖК предотвращает увеличение массы тела у мышей на фоне приема высокожирового питания.

Роль пристеночной микрофлоры кишечника человека в генезе различных заболеваний также требует дальнейшего изучения. Известен факт отсутствия роста бактерии *Akkermansia muciniphila* у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа [14, 26].

Возможности модуляции кишечной микробиоты с помощью антибиотиков, пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, применения КЖК давно обсуждаются в клинической практике. Однако мы еще слишком мало знаем об огромном количестве микроорганизмов населяющих и попытки биокоррекции микрофлоры требуют серьезной доказательной базы. Безусловно, перспективным представляется новое направление в лечении ожирения и коморбидных состояний — модуляция кишечной микрофлоры.

Литература

1. Андрианова О. Л., Мирсаева Г. Х., Ибрагимова Л. А. Эффективная стратегия ожирения // Эндокринология. -2015.-№ 3.-С.51–56.
2. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. — 2011.-Кн.1, М.: Бином.
3. Григорьев А. В. Желудочно-кишечный тракт как среда обитания микробов. Раздел 1. Морфология желудочно-кишечного бактериального биотопа. — 2004.-М.: СИЛМА. — 123 с.
4. Лоранская И. Д., Болдырева М. Н., Лаврентьева О. А., Мулухова Э. В. Пристеночная микрофлора кишечника. М.: Прима Принт.-2015.-100 с.
5. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека.-2008.
6. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган. // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т. 55, № 1. С. 38–44.
7. Aguirre M., Venema K. The use of fecal samples for studying human obesity. //Europ. J. of Epidemiology.-2015. — 30.-P.1067–1069.
8. Al Mushref M. and Srinivasan S. Effect of high fat-diet and obesity on gastrointestinal motility. //Annals of Translational Medicine.2013,1, 14.

9. *Backhed F., Manchester J. K., Semenkovich C. F., Gordon J. I.* Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2007. — V. 104. — P. 979–984.
10. *Blaser M. J.* Missing Microbes. New York: Henry Holt and Company, LLC. 2014. 274 pp.
11. *Caesar R., Fak F., Backhed F.* Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism. // J Intern Med 2010. — 268 (4).-P.320–328.
12. *Canfora E. E., Jocken J. W., Black E. E.* Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. // Nat Rev Endocrinol.-2015,11. — P. 297–313.
13. *Chambers E. S. et al.* Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. // Gut, 2015, 64. — P. 1744–1754.
14. *Collado M. C., Isolauri E., Laitinen K. and Salminen S.* Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. // Am J Clin Nutrition.-2008,88. — P. 894–899.
15. *Cox L. M., Blaser M. J.* Pathways in microbe-induced obesity. // Cell Metabolism.-2013. — 17(6). — P. 883–894.
16. *David L. A., Maurice C. F., Carmody R. N. et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. // Nature.-2014.-505. — P. 559–563.
17. *De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al.* Impact of diet shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. // Proc Natl Acad Sci.-2010.-107.-P.14691–14696.
18. *de Wit N., Derrien M., Bosch-Vermeulen H. et al.* Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine. // Am J. of Phys Gastrointestinal Liver Phy. 2012. — 303(5). — G589–G599.
19. *Degen D. L. and Phillips S. F.* Variability of gastrointestinal transit in healthy women and men. // Gut. 1996.-39. — P. 299–305.
20. *DeWeerd S.* Microbiome: A complicated relationship status. // Nature.-2014.-508. — S61–63.
21. *Dowsey M. M., Choong P. F. M.* Obese diabetic patients are at substantial risk for deep infection after primary TKA. // Clin Orthop Relat Res. — 2009. — V. 467(6). — P. 1577–1581.
22. *Fried M., Hainer V., Basdevant A. et al.* Interdisciplinary European guidelines on surgery of severe obesity. // Obes. Facts.-2008. — Vol. 1. — P. 52–59.
23. *Furet J. P., Kong L. C., Tap J. et al.* Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. // Diabetes. — 2010. — 59. — P. 3049–3057.
24. *Gaci N., Borrel G., Tottey W. et al.* Archea and the human gut: new beginning of an old story. // World J. of Gastroenterology. 2014.-20.-P.16062–16078.
25. *Gasbarrini A.* The gut microbiota. The 4 organ of the digestive system. Composition, functions and related diseases. Verduci Editore.-2013. — 74 p.
26. *Karlsson C. L., Onnerfalt J., Xu J. et al.* The microbiota of the gut in pre-school children with normal and excessive body weight. // Obesity. 2012, 20. — P. 2257–2261.
27. *Keenan M. J. et al.* Role of resistant starch in improving gut health, adiposity and insulin resistance. // Adv Nutr 2015. — 6.-P.198–205.
28. *Khan M. Y. et al.* A review on obesity and its management. // Int. Journal of Scientific & Engineering Research-2012. — Volume 3, Issue 11.
29. *Krznarić Z, Vranešić Bender D, Kunović A, Kekez D, Stimac D.* Gut Microbiota and Obesity. // Dig Dis. — 2012. — 30(2). — P.196–200.
30. *Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J. et al.* Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. // Nature. — 2014. — 500. — P. 541–546.
31. *Ley R. E., Backhed F., Turnbaugh P., Lozupone C. A., Knight R. D. and Gordon J. I.* Obesity alters gut microbial ecology. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-2005.-V. 102. — P. 11070–11075.
32. *Ley R. E., Turnbaugh P. J., Klein S. and Gordon J. I.* Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. // Nature.-2006.-444. — P. 1022–1023.
33. *Lin H. V. et al.* Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor3 — independent mechanisms. // PLoS One 7.-2012, e35240.
34. *Lu Y., Fan C., Li P. et al.* Short chain fatty acids prevent high-fat-diet-induced obesity in mice by regulating G protein-coupled receptors and gut microbiota. // Nature, 2016.-6. — P. 1–13.
35. *Marteau P.* The gut microbiota in 20 questions. John Libbey Eurotext.-2014. — 42p.
36. *Nam Y.-D., Jung M.-J., Roh S. W. et al.* Comparative analysis of Korean human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. 2011. — PloS One 6. — e22109.
37. *Roberts K. T., Allen-Vercoe E., Williams S. A. et al.* Comparative study of the in vitro fermentative characteristics of fenureek gum, white bread and bread with fenureek gum using human faecal microbes. // Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre. 2015,5. — P. 116–124.
38. *Scarpellini E., Tack J.* Obesity and metabolic syndrome: an inflammatory condition. // Dig Dis 2012. — 30 (2). — P. 148–153.
39. *Tan J. et al.* The role of short-chain fatty acids in health and disease. // Adv Immunol.-2014.-121, P. 91–119.
40. *Torralladona D., Harris C. I. and Fuller M. F.* Pigs gastrointestinal microflora provide them with essential amino acids. // J. of Nutrition. 2003.-133.-P.1127–1131.
41. *Tremalori V., Backhed F.* Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. // Nature.-2012. — 489(7415). — P. 242–249.
42. *Walker A. W. et al.* pH and peptide supply can radically alter bacterial population and short-chain fatty acids ratios within microbial communities from the human colon. // Appl Environ Microbiol.-2005,71. — P. 3692–3700.
43. *Zhang M., Yang X.-J.* Effects of a high fat diet on intestinal microbiota and gastrointestinal diseases. // World J. of Gastroenterology. 2016. — 22(40). — P. 8905–8909.