

ВЛИЯНИЕ МИКРОФЛОРЫ ЖКТ НА ОЖИРЕНИЕ. ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ КАК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

В настоящее время проблема излишнего веса и ожирения, согласно данным ВОЗ, получает распространение не только в странах с большим уровнем дохода, но и во всех остальных. Такая ситуация вызывает беспокойство и заставляет ученых рассматривать ожирение со всех сторон, вовлекая в изучение этой проблемы специалистов всех областей. Микробиом человека является его неотъемлемой частью. Однако его энергетической функции до недавнего времени придавалось небольшое значение. Его участие в обмене короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) играет ключевую роль в энергетическом обмене энтероцитов, обеспечивая 70% энергии, в общем же метаболизме около 10% энергии синтезируется из КЖК. Короткоцепочечные жирные кислоты также влияют на активность аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы, стимулируют выработку лептина, участвуют в синтезе холестерина. Микробиом регулирует синтез глюкагон-подобного пептида, обладающего контринсулярным эффектом, правильный состав микробиома позволяет снизить уровень неспецифического воспаления; бифидо- и лактобациллы синтезируют изомеры линолевой кислоты, которые обладают противовоспалительным действием. В данной работе рассматривается целесообразность применения про-, пре- и эубиотических препаратов для лечения ожирения, а также состояний, которые могут осложнять его течение (атеросклероз, гипертония, депрессия).

Журн. микробиол., 2018, № 1, С. 112—119

Ключевые слова: микрофлора ЖКТ, ожирение, пробиотики

A.M.Karamzin, N.M.Tereshin

GASTROINTESTINAL MICROBIOTA AND OBESITY. APPROVING PROBIOTICS AS DRUGS FOR TREATMENT OF OBESITY

Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

Once considered as a problem only in high income countries, overweight and obesity now rise in low- and middle-income countries, particularly in urban settings. This situation accelerates the development of different approaches to investigation of obesity, makes the medical community look for new approaches to investigation of the obesity. Human's microbiome is an imprescriptible part of it. Nevertheless it's energetic function wasn't fully appraised. Microbiome takes part in shorty chain fatty acids metabolism. Bacterial cells provide over 70% of daily energy for enterocytes, it's part in general metabolism takes over 10%. ScFA can change activity of adenosine monophosphate-dependent protein kinase, stimulate leptin synthesis. Microbiome regulates synthesis of glucagon-like peptide, which has contrinsular effect. Right composition of microbiome reduces non-specific inflammation, produces isomers of linoleic acid, which can cause reduction of inflammation too. This article appraises probiotics as drugs for treatment to obesity and eradication of some conditions that can arise during obesity (atherosclerosis, hypertension, depression).

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2018, No. 1, P. 112—119

Key words: gastrointestinal microbiota, obesity, probiotics

В последнее время появляется все больше и больше научных работ, посвященных микрофлоре организма человека, что свидетельствует о возросшем интересе к ее исследованию. Ее связь с патогенезом множества заболеваний

доказана уже давно, а новый подход к изучению таких заболеваний, как сахарный диабет (СД) [12, 32], ожирение, синдром раздраженного кишечника [10], аутоиммунные заболевания [32], различные аллергии [18], воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона) [22], неспецифический язвенный колит [26], позволяет открывать новые звенья в развитии этих заболеваний и предлагать альтернативные варианты для их лечения и профилактики. Даже при некоторых нервных расстройствах обнаруживается «след» микрофлоры. При изучении этих болезней во внимание стали брать не только местные ее эффекты (такие как регуляция проницаемости стенки, создание колонизационной резистентности, иммуностимулирующая функция), но и системные, то есть регуляция метаболических путей.

Все чаще проводятся исследования, в которых изучается влияние микрофлоры на процессы, протекающие в организме. При этом уделяется внимание ее составу, что дает возможность разработки терапии и профилактики вышеперечисленных заболеваний.

В работе Ridaura V.K. et al. [28] был проведен эксперимент: от двух близнецов, дискордантных по ожирению, микрофлору пересадили двум стерильным мышам, которых содержали на диете с минимальным количеством жира и максимальным количеством полисахаридов по версии NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey). Несмотря на одинаковый рацион питания, мыши с микрофлорой, пересаженной от страдающего ожирением близнеца, прибавляли в весе по сравнению с контрольной группой и мышами с микрофлорой от здорового близнеца. Увеличение массы тела реализовывалось за счет увеличения количества жировой и мышечной тканей.

Авторы работы утверждают, что микрофлора человека с ожирением производит большее по сравнению со здоровой микрофлорой количество как незаменимых, так и заменимых аминокислот, а также значительное количество аминокислот с разветвленной цепью. Таким образом, можно предположить, что увеличение мышечной массы обуславливается усилением образования аминокислот, которые идут на построение мышечных волокон [25]. Кроме того, увеличение продукции микрофлорой аминокислот с разветвленной цепью ведет к возникновению инсулиновой резистентности, ассоциированной с ожирением [25].

У мышей, с пересаженными бактериальными сообществами от здоровых близнецов наблюдалось увеличение экспрессии генов ферментов, участвующих в превращении полисахаридов в короткоцепочечные жирные кислоты. Это приводит к увеличению в кишке количества пропионата и бутирата и снижению количества моно- и дисахаридов по сравнению с микрофлорой лиц, страдающих ожирением [25]. Согласно работам [19, 20, 27, 36] имеется 2 основных пути синтеза короткоцепочечных жирных кислот: с помощью ацетил Ко-А и через путь Вуда-Льюнгаля. Представители типа Firmicutes являются источником бутирата, пропионат главным образом образуется по двум путям: через сукцинатный путь (тип Bacterioidetes) и лактатный путь (тип Firmicutes). Следующие виды бактерий являются основными продуцентами бутирата: Faecalibacterium prausnitzii, Eubacterium rectale, Eubacterium hallii и Ruminococcus bromi, последняя обеспечивает расщепление крахмала в толстой кишке.

Короткоцепочечные жирные кислоты являются очень важным компонентом в регуляции работы не только кишки, но и всего организма. Они выполняют иммуностимулирующую [9], гипотензивную [24], энергетическую [14]

функции. Основываясь на таком разнообразии функций этих кислот, можно предположить, что они играют роль и в развитии ожирения.

Бутират, ацетат и пропионат являются основным источником энергии для энтероцитов. Метаболизируя их, энтероциты получают 60 — 70% от всей произведенной энергии [29], участие же КЖК в общем метаболизме оценивается в 5 — 10% [14]. Основной КЖК, которая используется как источник получения энергии, является бутират, затем идут пропионат и ацетат.

Главным органом — потребителем КЖК (помимо кишечника) является печень. В ней из 70% ацетата, производимого бактериальными клетками, синтезируется холестерол [5], происходит построение длинноцепочечных жирных кислот, а также идет синтез аминокислот [17].

Пропионат, поступающий по воротной вене в печень, используется в ЦТК как источник энергии, а также (после нескольких превращений) может становиться субстратом глюкогенеза [2].

Таким образом, можно сказать, что основной процент КЖК, попадающих в кровь, используется печенью как для получения энергии (через их включение в ЦТК (пропионат=>пропионил-КоА=>сукцинил-КоА), так и для синтеза холестерола, глюкозы, длинноцепочечных жирных кислот и аминокислот [5]. То есть продукты метаболизма микрофлоры, образующиеся в результате ее жизнедеятельности, секретируются в просвет кишки и потребляются организмом хозяина. Данные метаболиты оказывают влияние как на местном уровне, осуществляя иммуностимулирующую и энергетическую функции, так и на системном, участвуя в абсолютно всех метаболических путях обмена жизненно важных соединений. А обмен некоторых из них как раз и нарушается при ожирении. Таким образом, участие КЖК в обмене энергией между организмом и внешней средой не подлежит сомнению, при этом именно повышенный уровень энергосбережения является характерным для ожирения.

В частности, КЖК усиливают активность аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы [34], которая является ферментом, регулирующим соотношение АТФ/АМФ, т.е. является регулятором количества энергии, которое образует клетка. При ее активации происходит снижение образования в клетке жирных кислот *de novo*, усиливается В-окисление жирных кислот в печени, мышцах, белой и бурой жировой тканях, при этом в бурой жировой ткани он также стимулирует выработку лептина посредством активации Ffar-2 [3, 35]. Лептин является гормоном, обладающим анорексигенным эффектом, т.е. снижающим аппетит.

Основываясь на вышеперечисленных данных и работе Ridaura V.K. et al. [28], можно сделать следующие выводы: несмотря на то, что производство короткоцепочечных жирных кислот предоставляет организму от 5 до 10% используемой им энергии за день, системное использование КЖК весьма ограничено, а основными их потребителями являются энтероциты; системное действие этих кислот весьма разнообразно — они участвуют в обмене аминокислот, углеводов и жиров, который играет в нашем случае одну из самых важных ролей; усиление КЖК активности аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы ведет к возрастанию активности В-окисления жирных кислот, снижению липогенеза и утилизации жира.

Для лечения ожирения на основе пробиотиков необходимо подобрать такую композицию микрофлоры, которая будет соответствовать потребностям организма. Однако сделать это очень сложно, т.к. мы не знаем всех граней взаимодействия между организмом хозяина и его микробиомом.

Те же Ridaura V.K. et al. [28] пересадили микрофлору от мыши с нормальной

массой тела мыши с избыточной массой тела. Образовавшаяся гибридная микрофлора стала способствовать потере веса у последней, а ее доминантной флорой стала флора мыши с нормальной массой тела. При этом преобладали представители типа *Bacteroidetes*. Взяв за основу 39 видов, полученных из гибридного образца, авторы пересадили эту композицию худой мыши, предполагая, что эти бактерии способствуют похудению. Однако эксперимент провалился: мышь стала набирать вес быстрее, чем контрольная группа. Таким образом, подтвердилась теория о том, что в основе снижения массы тела лежат сложные микробные взаимодействия.

Следующим механизмом, посредством которого осуществляется влияние микрофлоры на пищеварение, является регуляция синтеза глюкагон-подобного гормона (ГПГ) и проглюкагона [11]. Глюкагон-подобный пептид стимулирует синтез инсулина, а также снижает моторику ЖКТ. Увеличение ГПГ в плазме связано с увеличением синтеза в толстой кишке проглюкагона. При богатой видами кишечной флоре, продуцирующей необходимое количество КЖК, снижается уровень проглюкагона и, следовательно, уровень ГПГ (КЖК снижают секрецию проглюкагона). В опыте, проведенном A. Wichmann et al. [33], было показано, что у стерильных мышей и мышей, подвергшихся антибиотикотерапии, наблюдался низкий уровень КЖК, а следовательно, высокий уровень ГПГ и проглюкагона. Увеличение концентрации у стерильной мыши ГПГ не привело к контринсулярному эффекту гормона, но снизило моторику кишечника, что, в свою очередь, приводило к более медленному прохождению пищи через ЖКТ, а следовательно, лучшему всасыванию питательных веществ. Если предположить, что нарушение перистальтики кишечника приводит к тому, что всасывается большее количество метаболитов, чем нужно организму, то можно сказать, что это приведет к большому количеству ненужной энергии, которая будет способствовать отложению ее в виде жира. Поэтому при нарушении регуляцией микрофлорой гормонального фона может нарушиться и всасывание полезных веществ, т.е. произойдет усиление всасывания энергии, которая организму не требуется. Энергия эта будет запасаться в виде жирных кислот в адипоцитах.

Довольно важной частью развития ожирения является неспецифическое воспаление. В нормофлоре имеются как Грам-положительные, так и Грам-отрицательные бактерии. В стенке Грам-отрицательных бактерий имеется липополисахарид (ЛПС). ЛПС может запускать иммунный ответ через CD-14 толл-подобные рецепторы-4 (TLR-4) на поверхности иммунных клеток. Стимуляция TLR-4 активирует индукцию синтеза цитокинов и развитие воспаления. А воспалительный компонент, как известно, играет важную роль в развитии инсулиновой резистентности, ассоциированной с ожирением [13]. Кроме того, авторы работы показали, что воспаление это обусловлено тем, что жирные кислоты, циркулирующие в крови при ожирении, вызывают активацию TLR-4, что и вызывает воспалительную реакцию. Мыши, у которых был удален ген TLR-4, не были подвержены возникновению инсулиновой резистентности. Связано это, по мнению авторов, как раз с активацией TLR-4. Исходя из полученных данных можно предположить, что активация толл-подобных рецепторов-4 как жирными кислотами, так и циркулирующим ЛПС ведет к развитию инсулинорезистентности, связанной с ожирением.

В просвете кишки постоянно умирает большое количество Грам-отрицательных бактерий, что ведет к высвобождению определенного количества ЛПС. В норме микрофлора регулирует степень проницаемости кишечной стенки [1, 23]. Если в ее составе не будет достаточного числа полезных бакте-

рий, то проницаемость будет нарушена [8]. ЛПС, образующийся в просвете кишки, будет попадать в системный кровоток между энтероцитами, что будет приводить к эндотоксинемии [6] и системному неспецифическому воспалению, из-за которого будет развиваться повреждение β -клеток поджелудочной железы. При этом будет повышаться уровень ИЛ-1 и ИЛ-8, что приведет к повышению уровня воспалительного повреждения β -клеток поджелудочной железы и недостатку инсулина. Кроме того, это воспаление ведет к увеличению инсулинорезистентности рецепторов [7, 31]. Стоит отметить, что выделяемый микрофлорой бутират обладает противовоспалительным эффектом, что объясняет отсутствие местного действия ЛПС [1].

Еще один эффект, при помощи которого микрофлора препятствует развитию ожирения, является синтез бифидо- и лактобациллами изомеров линолевой кислоты, которая обладает противовоспалительным и противодиабетическим действием [30].

Все эти эффекты микрофлоры играют одну из решающих ролей в развитии ожирения. Поиск идеального состава микрофлоры на сегодняшний день является очень важным. Во-первых, это обусловлено недостаточной эффективностью препаратов первого ряда в нынешнем курсе лечения ожирения. Во-вторых, не все пациенты способны изменять свой жизненный образ, чтобы похудеть, а коррекция образа жизни как раз и является на текущий момент самым действенным средством. В-третьих, врачи наконец-то получают возможность не эмпирического назначения препаратов, а точечного, персонализированного, подхода к лечению ожирения. Коррекция микробиома у каждого пациента позволит достичь очень хороших результатов у высокого процента людей.

Кроме того, на данный момент побочные эффекты пробиотиков почти не встречаются у населения. Основным побочным эффектом являются аллергические реакции на компоненты препарата, а не на сами бактерии. Их применение может быть ограничено только у тяжелобольных с нарушенной функцией иммунитета, т.к. при этом может возникнуть бактериемия или сепсис.

Здесь уместно рассказать о других препаратах, способных корректировать поврежденный микробиом — пребиотиках. Пребиотики — препараты, которые стимулируют рост и размножение флоры. Они являются неперевариваемыми углеводами, которые ферментируются микробиомом, т.е. по сути пребиотики — БАД для микрофлоры. При правильном питании бактерии получают с пищей субстраты для жизнедеятельности, а при неправильном питании количество этих субстратов снижается и возникают нарушения в метаболизме. Основным пребиотиком на данный момент является инулин — органическое вещество из группы полисахаридов. В последнее время стали появляться работы, в которых исследуется целесообразность применения пребиотиков при лейкемии, т.к. применять их при тяжелых заболеваниях несколько безопаснее, чем пробиотики [4]. В работе также предполагалось наличие пользы пектиновых олигосахаридов (ПОС). По результатам работы были сделаны хорошие выводы: применение инулина снижало инвазию лейкоцитарных клеток в печень, повышало уровень КЖК в портальной вене, применение же ПОС снижало риск развития кахексии, корректировало метаболические нарушения лучше (по сравнению с инулином) [4].

Таким образом, можно сказать, что при ожирении целесообразно применять не только пробиотики, но и пребиотики. Вместе такие препараты называются симбиотиками.

Как сказано выше, пробиотики — довольно безопасные препараты. А из этого следует, что их свободная реализация не вызывает большого риска возникновения побочных эффектов и передозировок у населения.

Препараты про- и пребиотического ряда могут стать обязательным дополнением к терапии ряда других заболеваний. Например, об этом свидетельствует работа F.H. Karlsson et al. [16].

В современных исследованиях связи между метаболическим синдромом и составом микрофлоры важную роль играет анализ метаболома, т.е. изучается совокупность всех метаболитов, являющихся конечным продуктом обмена веществ в клетке, ткани, органе или организме [15].

Данные F.H. Karlsson et al. показывают роль нарушения состава микрофлоры в развитии системного атеросклероза [16]. Атеросклероз является воспалительным заболеванием, которое очень часто ассоциировано с ожирением. Так, у лиц, предрасположенных к ожирению, можно будет снизить риск развития атеросклероза, если подобрать им такой микробный состав, который способен предотвратить неспецифическое воспаление. Такими бактериями, по мнению авторов работы, являются *Roseburia* и *Eubacterium*, которые были высеяны от здоровых людей. Напротив, наличие у пациентов бактерий *Collinsella* совпадало с выраженным атеросклерозом. Дальнейшее описание метаболома показало, что у здоровых пациентов в сыворотке наблюдался больший уровень бета-каротина, а у флоры больных пациентов наблюдалась повышенная экспрессия генов, кодирующих строение пептидогликана, и сниженное содержание фитиновой дегидрогеназы (участвует в переваривании бактериями бобовых, хлебных злаков). Так как они являются углеводами, бактерии из них образуют КЖК, о функциях которых сказано выше. Несмотря на то, что авторы рассматривают противовоспалительный эффект флоры только в связи с атеросклерозом, эти данные, несомненно, можно применить и к развитию ожирения.

Таким образом, постоянное применение синбиотиков позволит улучшить прогноз у пациентов, страдающих системным атеросклерозом, снизить вероятность развития инфаркта миокарда, увеличить их уровень жизни.

Кроме того, нарушение состава микрофлоры [6, 25] играет роль в возникновении инсулинорезистентности рецепторов, т.е. развитию диабета 2 типа — заболевания, которое часто сопровождается ожирением. Применение пробиотиков позволит снизить риск его возникновения, а следовательно, улучшить прогноз.

Ожирение, как правило, является довольно тяжелой психологической проблемой. Особенно сильно это сказывается на детях. Из-за постоянного стресса у пациентов могут возникнуть различные психические заболевания, например, депрессия. В работе [21] авторы утверждают, что кишечно-мозговая ось и кишечная микрофлора оказывают сильное влияние на раннее прогрессирование психических заболеваний. В данном исследовании проводился обзор влияния микрофлоры ЖКТ на нейротрофический фактор мозга (BDNF) и его отношения с рецепторами к N-метил-D-аспартату (NMDA), так как считается, что они вовлечены в синаптическую гибкость и когнитивные функции. При нарушении состава кишечной микрофлоры уровень BDNF значительно снижается. Это, в свою очередь, снижает количество NMDA-рецепторов. Снижение количества этих рецепторов приводит к нарушению функционирования ГАМК-ергической системы, что приводит к нарушению когнитивных функций. При патологии количество нейротрофического фактора мозга снижается, а микрофлора способна нейтрализовать его недостаток,

предотвратив развитие нервных патологий (например, депрессии). В основном это происходит либо через кинуриновый путь (в головном мозге из него синтезируется серотонин), либо через уже хорошо известные КЖК. Основываясь на этой информации, можно сказать, что при применении пробиотиков для лечения ожирения снижается риск развития депрессии, которая может возникнуть в результате тяжелой субъективной переносимости этого заболевания [21].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерофеев Н.П., Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия коротко-цепочечных жирных кислот в норме и при патологии. Монография. СПб, Форте Принт, 2012.
2. Bergman E. N. Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiological Reviews*. 2009, 70: 567-590.
3. den Besten G., Bleeker A., Gerding A. et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPAR γ -dependent switch from lipogenesis to fat oxidation. *American Diabetes Association. Diabetes*. 2015, 64 (7): 2398-2408.
4. Bindels L.B., Neyrinck A.M., Salazar N. et al. Non digestible oligosaccharides modulate the gut microbiota to control the development of leukemia and associated cachexia in mice. *PLoS One*. 2015, 10 (6): 1-16.
5. Bloemen J.G., Venema K., van de Poll M.C. et al. Short chain fatty acids exchange across the gut and liver in humans measured at surgery. *Clinical Nutrition*. 2009, 28 (6): 657-661.
6. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007, 56 (7): 1761-1772.
7. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C. et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008, 57 (6): 1470-1481.
8. Cani P.D., Possemiers S. et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*. 2009, 58: 1091-1103.
9. Chang P.V., Hao L., Offermanns S. et al. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *PNAS*. 2014, 6: 2247-2252.
10. Dahlqvist G., Piessevaux H. Irritable bowel syndrome: the role of the intestinal microbiota, pathogenesis and therapeutic targets. *Acta Gastroenterologica Belgica*. 2011, 74 (3): 75-80.
11. Federico A., Dallio M., Tolone S. et al. Gastrointestinal hormones, intestinal microbiota and metabolic homeostasis in obese patients: Effect of bariatric surgery. *In Vivo*. 2016, 30(3):321-330.
12. Gomes A.C., Bueno A.A., de Souza R.G. et al. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutrition Journal*. 2014, 13: 60: 1-14.
13. Hang S., Kokoeva M.V., Inouye K. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *Journal Clinical Investigation*. 2006, 116 (11): 3015-3025.
14. Hooper L.V., Midtvedt T., Gordon J.I. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annual Review Nutrition*. 2002, 22: 283-307.
15. Jordan K.W., Nordenstam J., Lauwers G.Y. et al. Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy. *Diseases Colon Rectum*. 2009, 52 (3): 520-525.
16. Karlsson F.H., Fåk F., Nookaew I. et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nature Communications*. 2012, 1245: 1-8.
17. Knowles S.E., Jarrett I.G., Filsell O.H. et al. Production and utilization of acetate in mammals. *Biochemical Journal*. 1974, 142 (2): 401-411.
18. Kuvaeva I.B., Orlova N.G., Veselova O.L. et al. Microecology of the gastrointestinal tract and the immunological status under food allergy. *Die Nahrung*. 1984, 28 (6-7): 689-693.
19. Louis P., Young P., Holtrop G. et al. Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA:Acetate CoA-transferase gene. *Environmental Microbiology*. 2010, 12 (2): 304-314.

20. Louis P., Hold G.L., Flint H.J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nature Reviews Microbiology*. 2014, 12: 661-672.
21. Maqsood R., Stone T.W. The gut-brain axis, BDNF, NMDA and CNS disorders. *Neurochemical Research*. 2016, 41: 2819-2835.
22. Mondot S., Kang S., Furet J.P. et al. Highlighting new phylogenetic specificities of Crohn's disease microbiota. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011, 17: 185-192.
23. Morris G., Berk M., Carvalho A.F. et al. The role of microbiota and intestinal permeability in the pathophysiology of autoimmune and neuroimmune processes with an emphasis on inflammatory bowel disease type 1 diabetes and chronic fatigue syndrome. *Current Pharmaceutical Design*. 2016, 22 (22): 3303-3304.
24. Natarajan N., Hori D., Flavahan S. et al. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G-protein coupled receptor 41. *Physiological Genomics* Published. 2016, 11: 826-834.
25. Newgard C.B., An J., Bain J.R. et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metabolism*. 2009, 9 (4): 311-326.
26. Nishikawa J., Kudo T., Sakata S. et al. Diversity of mucosa-associated microbiota in active and inactive ulcerative colitis. *Scandinavian Journal Gastroenterology*. 2009, 44 (2): 180-186.
27. Reichardt N., Duncan S.H., Young P. et al. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME Journal*. 2014, 8: 1323-1335.
28. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E. et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013, 341 (6150).
29. Roediger W.E. Utilization of nutrients by isolated epithelial cells of the rat colon. *Gastroenterology*. 1982, 83 (2): 424-429.
30. Terpstra A.H.M. Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature. *American Society for Clinical Nutrition*. 2004, 3: 352-361.
31. Tian P., Li B., He C. et al. Antidiabetic (type 2) effects of *Lactobacillus* G15 and Q14 in rats through regulation of intestinal permeability and microbiota. *Food Function*. 2016, 7:3789-3797.
32. Wen L., Ley R.E., Volchkov P.Y. et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes. *Nature*. 2008, 455 (7216): 1109-1113.
33. Wichmann A., Allahyar A., Greiner T.U. et al. Microbial modulation of energy availability in the colon regulates intestinal transit. *Cell Host Microbe*. 2013, 14: 582-590.
34. Yamashita H., Fujisawa K., Ito E. et al. Improvement of obesity and glucose tolerance by acetate in type 2 diabetic *otsuka long-evans tokushima fatty (OLETF)* rats. *Bioscience Biotechnology Biochemistry*. 2007, 71 (5): 1236-1243.
35. Zaibi M.S., Stocker C.J., O'Dowd J. et al. Roles of GPR41 and GPR43 in leptin secretory responses of murine adipocytes to short chain fatty acids. *FEBS Letters*. 2010, 584 (11): 2381-2386.
36. Ze X., Duncan S.H., Louis P. et al. *Ruminococcus bromii* is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *ISME Journal*. 2012, 6: 1535-1543.

Поступила 15.04.17

Контактная информация: Карамзин Андрей Михайлович, к.б.н.,
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
