

УДК 579.62

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА И ВОЗРАСТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

© 2025 г. Г. А. Шиловский*, Е. В. Сорокина, Д. Н. Ахаев

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, Россия

*e-mail: gregory_sh@list.ru

Поступила в редакцию 02.09.2024 г.

После доработки 31.10.2024 г.

Принята к публикации 05.11.2024 г.

Микробиом (сообщество микроорганизмов) кишечника оказывает огромное влияние на физиологию человека как в здоровом состоянии, так и при патологиях. Он может влиять на здоровье человека либо непосредственно, секретируя биологически активные вещества, такие как витамины, бактерицины, незаменимые аминокислоты, липиды и т.д., либо косвенно, модулируя метаболические процессы и иммунную систему. Состав микробиоты определяется генетической предрасположенностью и полученным в детстве от матери и из окружающей среды микробиомом, который может изменяться в течение жизни под влиянием внешних и внутренних факторов. Наиболее заметные отклонения микробиом человека претерпевает в младенчестве и потом в пожилом возрасте, когда иммунитет также находится в наиболее слабом и нестабильном состоянии, что может приводить к развитию различных патологий. При коррекции различных патологических состояний и при использовании в комплексном лечении заболеваний рекомендуется использование пробиотиков и пребиотиков. Разработка тест-систем биологически активных веществ, влияющих на микробиом человека, позволяет определять биологическую активность отдельных штаммов и конструировать препараты нового поколения для продления здорового долголетия. Такие разработки являются еще одним шагом к персонифицированной медицине.

Ключевые слова: микробиом, антивозрастная медицина, дисбиоз, кишечная микробиота, пробиотики

DOI: EDN:

ВВЕДЕНИЕ

Исследование состояния здоровой микрофлоры кишечника и других органов человека является одной из важных тем в науке и медицине. Роль пребиотиков и пробиотиков в организме сложно переоценить. Предположение о взаимосвязи микробиома человека с его болезнями и долголетием выдвинул более ста лет тому назад И.И. Мечников. Он считал, что, многочисленные ассоциации микробов, населяющих кишечник человека, в значительной мере определяют его духовное и физическое развитие». «Кишечная флора является главной причиной краткости нашей жизни, угасающей, не достигнув своего предела» (Мечников, 1964). Таким образом, человек представляет собой «сверхорганизм» – симбиотическое сообщество, включающее в себя самые различные микроорганизмы. Микробиом

каждого человека уникален, почти как отпечатки пальцев, включает в себя множество видов грибов, архей, вирусов и эубактерий. Число клеток микробиома, по некоторым оценкам, в 3–10 раз превышает число клеток его собственного организма. В организме человека проживает более 100 трлн микроорганизмов. Они образуют колонии на поверхности организма (на коже), в органах дыхания, глазах, полости рта, урогенитального и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Sartor, 2008; Sender et al., 2016). В каждой из этих областей микроорганизмы объединены в сообщества, называемые «микробиотой» (микробиотой) данной области.

Целью обзора является описание состава микробиома человека, его изменение с возрастом и при различных патологиях, способы его коррекции, изучение путей воздействия

биологически активных веществ на микробиом для создания новых микробных препаратов.

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ И МЕЖДУНАРОДНЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ ПО ИЗУЧЕНИЮ МИКРОБИОМА ЧЕЛОВЕКА

Для эффективного лечения людей важна идентификация микроорганизмов, вызывающих инфекцию. Традиционные методы идентификации патогенов включают культуральный метод, серологическую детекцию и методы молекулярной биологии (такие как амплификация нуклеиновых кислот). Тем не менее, не все виды бактерий могут быть эффективно культивированы в диагностической лаборатории, а новые патогены не могут быть обнаружены с помощью амплификации нуклеиновыми кислотами. Почти все современные данные о разнообразии микробиоты были собраны посредством секвенирования ДНК в результате изучения рибосомной РНК бактерий (Nafea et al., 2024). Анализ этих данных осуществляется в рамках международных научных программ: Human Microbiome, MetaHIT, Metagenomics of the Human Intestinal Tract, MicroObes, Human Intestinal Microbiome in Obesity and Nutritional Transition, Data Analysis and Coordination Center и др. Существует специальная программа ELDERMET по изучению микробиоты пожилых (≥ 65 лет) людей, которую финансирует правительство Ирландии. В результате большого количества независимых исследований накоплен большой объем данных о составе микробиоты у людей разного возраста и при разных патологиях (Суворов, 2017).

РАЗВИТИЕ МИКРОБИОМА В ОНТОГЕНЕЗЕ

По существующим на сегодняшний день представлениям, человек рождается практически свободным от микробиоты. Первыми колонизаторами кишечника ребенка (в случае естественных родов) становятся аэробные и некоторые анаэробные бактерии кишечника матери, которые новорожденные получают при прохождении по родовым путям (Prince et al., 2015). В процессе грудного вскармливания в микробиоте начинают доминировать анаэробы с существенным представительством (10–15% от общего микробного числа) актиномицетов (семейства *Bifidobacteria*). По мере развития ребенка увеличивается разнообразие и стабильность его микробиоты: если с первых дней жизни преобладают *B. bifidum* и *Lactobacillus*, то затем наблюдается относительное снижение

представительства молочнокислой флоры, а среди *Bifidobacterium* начинают преобладать *B. longum* и *B. breve*. Далее микробиом меняется при отказе от грудного молока, затем в период полового созревания, а также варьирует в связи с различными заболеваниями, диетой, приемом антибиотиков, стрессом и старением. Изменению подвержен как состав микробиоты, так и численность микробов отдельных групп, а также их соотношение. С двухлетнего возраста у человека формируется микробиота с примерно равным соотношением фирмикутов и бактероидов, характерным для взрослых людей (Mackie et al., 1999). Эта фаза характеризуется относительной стабильностью микробного состава, который практически сохраняется в течение всего зрелого возраста индивида. Начиная с первичной колонизации микроорганизмами (на которой сказывается не только способ появления на свет ребенка, прием антибиотиков матерью, степень доношенности плода, а также характер его кормления), состав микробиоты крайне важен для дальнейшего развития человека, а также для лечения заболеваний, которые достигнут его во взрослом возрасте (Rolhion, Chassaing, 2016).

Микробиом взрослого человека

Микроорганизмы, проживающие в кишечнике здорового человека, образуют нормальную микрофлору и находятся в состоянии равновесия как с организмом хозяина, так и друг относительно друга (Grice, Segre, 2012). Для подавляющего большинства людей характерно сходное соотношение основных типов (phyla) бактерий: бактероидов (Bacteroidetes) и фирмикутов (Firmicutes) (Rajilić-Stojanović et al., 2009). К типу Bacteroidetes относятся граммотрицательные бактерии, принадлежащие почти к 20 родам, к типу Firmicutes –грамположительные бактерии, принадлежащие более чем к 200 родам (Claesson et al., 2011). Однако на видовом и особенно штаммовом уровне микробиота каждого человека индивидуальна. Наиболее скудным является микробное сообщество желудка, в котором обнаруживают представителей родов *Lactobacillus*, *Stomatococcus* и *Sarcina* в количестве до 10^2 на 1 г содержимого. В тонкой кишке, за исключением дистальных отделов подвздошной кишки, количество микроорганизмов не превышает 10^4 – 10^5 клеток на 1 г содержимого. Численность микроорганизмов в дистальных отделах подвздошной кишки значительно возрастает, достигая 10^7 – 10^8 на 1 г содержимого. При этом в проксимальных отделах тонкой кишки обнаруживаются преимущественно грамположительные аэробные бактерии, в дистальных – грамотрицательные энтеробактерии и анаэробы. Микробиота толстой

кишки представлена в основном анаэробными бактериями — их общее количество достигает огромных значений — 10^{13} на 1 г содержимого (Sender et al., 2016). С возрастом микробное видовое и родовое разнообразие микробиоты человека снижается (Wang et al., 2015; Saraswati, Sitaraman, 2015). У пожилых людей количество фирмикутов снижается до 30–45% от общего микробного состава, тогда как бактероидов — возрастает до 50–70%, уровень протеобактерий при этом может достигать 23%. К пожилому возрасту (старше 75 лет) в кишечнике увеличивается количество бактерий родов *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* и *Clostridium* при уменьшении общего количества *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, *Butyricimonas*, *Coprococcus*, *Megamonas*, *Mitsuokella*, *Sutterella* и *Akkermansia*. Из фирмикутов наиболее многочисленны бактерии рода клостридий (*Clostridium*). Еще два рода из класса клостридий (Clostridia) — фикабактерии (*Ficobacteria*) и руминококки (*Ruminococcus*) — важные компоненты кишечной микробиоты здорового человека (Claesson et al., 2011). Так, содержание некоторых пробиотических видов, таких как *Desulfovibrio piger*, *Gordonibacter pamelaiae* и *Odoribacter splanchnicus*, увеличивалось с возрастом, что как предполагается, способствует здоровому долголетию. Также ему может способствовать повышенное содержание *Bacteroides fragilis* у столетних людей за счет повышения экспрессии противовоспалительного фактора IL-10, снижающего уровень хронического возраст-зависимого воспаления (inflammaging) (Claesson et al., 2012; Wang et al., 2022).

Таким образом, наиболее заметные отклонения микробиом человека претерпевает на двух критических этапах жизни — в младенчестве и в пожилом возрасте, когда иммунитет находится в самом слабом и нестабильном состоянии, что может приводить к развитию различных патологий (Nagpal et al., 2018).

МИКРОБИОМНАЯ ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ

Роль микробиома в возрастных изменениях в целом, и развитии патологий в частности, значительна, что способствовало появлению микробной теории старения. Эта теория объясняет, как микробный дисбаланс в кишечном тракте (дисбиоз) вызывает проблемы со здоровьем, ускоряющие старение. Ключевыми известными модуляторами старения считаются клеточное старение, иммуносупрессия и дисбиоз микробиоты кишечника (Sharma, Diwan, 2023). Основные задействованные механизмы включают: усиленное воспаление, повышенный уровень

зонулина (белка-маркера целостности плотных контактов между эпителиальными клетками тонкого кишечника), разрушение плотных контактов кишечника и проницаемость кишечника, что позволяет липополисахаридам (ЛПС) просачиваться в системный кровоток. ЛПС являются мощным эндотоксином, вызывающим хроническое воспаление во всем организме, что приводит к развитию хронических заболеваний и ускорению биологического старения (Sharma, Diwan, 2023).

Постбиотические метаболиты (соединения, образуемые пробиотическими бактериями в толстой кишке) играют важную роль в регуляции структуры и функции кишечного микробиома и, соответственно, в состоянии здоровья человека (Pelton, 2023). Модуляция антиоксидантной защиты клетки обеспечивается пробиотиками, которые хелатируют ионы металлов, обладают собственными антиоксидантами (ферменты супероксиддисмутазы и каталазы). Также они производят антиоксидантные метаболиты (фолаты и глутатион) и регулируют антиоксидантную активность хозяина. За счет увеличения активности транскрипционного фактора Nrf2 в клетках хозяина повышается уровень экспрессии антиоксидантных ферментов, (Шиловский, Сорокина, 2020; Шиловский и др., 2022; Jun et al., 2020). Различные молекулы проявляют функцию активатора Nrf2, включая алкилкатехолы: 4-метил-, 4-винили — 4-этилкатехол. Эти соединения, возникающие в результате биотрансформации растительных предшественников лактобациллами (например, *Lactobacillus plantarum*, *L. brevis* и *L. collinoideis*), экспрессирующими декарбоксиллазу фенольной кислоты. Наличие в полноценном питании алкилкатехолов (как и других биотрансформируемых веществ, включая сульфорофан) способствует поддержанию антиоксидантной защиты клетки с возрастом (Senger et al., 2016). Активирующие Nrf2 фенольные соединения могут способствовать росту пробиотиков, снижению соотношения Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) и улучшению микробиологического дисбаланса кишечника (Liu. et al., 2024).

ИЗМЕНЕНИЕ СОСТАВА МИКРОБИОТЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Микробиота кишечника способна повлиять не только на состояние ЖКТ, но и на весь организм в целом, определяя качество и продолжительность жизни человека (Askarova et al., 2020; Ratanapokasatit et al., 2022; Zhang et al., 2023). Микробиотой кишечника продуцируются более 10% метаболитов в крови млекопитающих.

Эти метаболиты способны оказывать системное воздействие на организм хозяина (Shilovsky et al., 2022). Помимо ферментативной активности и положительного воздействия кишечных метаболитов на различные системы человеческого организма (нервную, иммунную и т.п.), микробиота играет огромную роль в защите кишечника от микробных патогенов и контаминантов пищи (Cheng et al., 2022). Члены кишечного сообщества биопленкой покрывают эпителий кишечника, не допуская развитие и прикрепление контаминантов, занимая сайты адгезии. Также они продуцируют вещества, обладающие бактериолитическим и/или бактериостатическим действием: бактериоцины и короткоцепочные жирные кислоты (КЦЖК) (Rolhion, Chassaing, 2016).

Бактерии, входящие в состав микробиоты, конкурируют с патогенными микроорганизмами за субстраты, препятствуя их развитию в толстом кишечнике (van der Hee, Wells, 2021). Кишечная микробиота способна управлять барьерной функцией кишечника, за счет нейроактивных веществ, вырабатываемых микробиотой, и КЦЖК, модулируя иммунную систему (van de Wouw et al., 2017). КЦЖК воздействуют через рецепторы, сопряженные с G-белком, стимулируют ацетилирование гистонов и негистоновых белков за счет ингибирования гистоновых деацетилаз, а также за счет взаимодействия этих сигнальных путей с путями транскрипционных факторов NF- κ B и Nrf2 (Fock, Parnova, 2023). Это основные механизмы влияния КЦЖК на сохранение целостности ГЭБ косвенно воздействуют на нарушение пищевого поведения человека и сопутствующие этому заболевания, связанные с нарушением обмена веществ (van de Wouw et al., 2017).

Подходы к модификации микробиома, как правило, подразделяются на три основные группы: очищение от микроорганизмов, их модуляция и замена, восстановление микробиоты. К примеру, антибиотики из-за их способности эффективно очищать кишечник от бактерий часто используют для лечения состояний, вызванных неспецифической патогенной микробиотой. Кроме возраста, на состав микробиоты человека влияют такие факторы, как пол, пищевые предпочтения, социально-экономический статус и уровень образования, прием антибиотиков и прочее. Имеют значение и географические различия, связанные с характером питания. Некоторые бактериальные таксоны (например, *Bacteroidetes*) быстро реагируют на изменения пищевого рациона (David et al., 2014). Так, доминирующими бактериями в микробиоте вегетарианцев являются *Prevotella*, *Clostridium*

clostridioforme и *Faecalibacterium prausnitzii* (Graf et al., 2015; Flint et al., 2015). В то же время доля бактерий, принадлежащих к *Bacteroides*, *Bifidobacteria* и *Enterobacteriaceae*, снижается (Jandhyala et al., 2015). В противоположность этому, при высокобелковой диете растет доля бактерий, обладающих протеолитической активностью таких как *Bacteroides* spp. (Maukonen, Saarela, 2015; Graf et al., 2015). Богатая жирами диета приводит к синтезу большого количества желчных кислот, способствуя размножению бактерий, их метаболизирующих (таких как *Bacteroides*, *Alistipes* и *Bilophila*), и угнетая размножение других видов (Graf et al., 2015, Maukonen, Saarela, 2015).

Микробиота толстой кишки людей, пищевой рацион которых богат растительными волокнами и сложными углеводами, характеризуется разнообразием видов бактерий (*Prevotella*, *Succinivibrio*, *Treponema*), ферментирующих полисахариды и образующих КЦЖК (Graf et al., 2015; Maukonen, Saarela, 2015; Dominianni et al., 2015; Wang et al., 2015; Chung et al., 2016). КЦЖК участвуют в работе иммунной системы и в формировании воспалительных реакций. Уровни КЦЖК в фекалиях (и в меньшей степени, в плазме крови) считаются надежным практическим маркером состояния микробиома кишечника (Nogal et al., 2023). КЦЖК (ацетат, бутират, пропионат, гексаноат, валерат и др.), образующиеся в процессе ферментации пищевых волокон, также представляют из себя ключевые субстраты в энергетическом метаболизме колоноцитов. Они играют важнейшую роль в нормальном функционировании барьерной функции кишечника и модулируют работу иммунной системы организма-хозяина (Azad et al., 2013; Greenhill et al., 2015; Greenhalgh et al., 2016; Tanaka, Nakayama, 2017). Возможность влияния на состав микробиоты и ее метаболическую активность путем изменения характера питания (увеличение доли овощей и фруктов в рационе, употребление пищевых волокон, способствующих развитию бутират-продуцирующей флоры) представляется перспективным направлением практической медицины (Сучков и др., 2024; Maryam et al., 2016).

Кишечный микробиом, как и оральный, способен модулировать нейрохимические и нейрометаболические сигнальные пути мозга через формирование двусторонней коммуникационной оси с участием эндокринной и иммунной систем, а также способствовать развитию нейровоспаления и нейродегенерации. Для нейропатологий, включая болезни Альцгеймера (БА) и Паркинсона (БП), характерен специфический паттерн микробиоты, который

значительно отличается от такового у здоровых людей (Harach et al., 2017; Kowalski et al., 2019). Так, у пациентов с БА наблюдается снижение количества Firmicutes и Actinobacteria и увеличение количества Bacteroidetes. Наряду с деменцией и амилоидными отложениями у пациентов снижается количество *Eubacterium rectal*, продуцирующих бутират, и увеличивается количество *Escherichia/Shigella*, способствующих развитию воспаления. Кроме того, существует связь между количеством бактерий и биомаркерами БА (например, уровнем Aβ42/Aβ40 в спинномозговой жидкости) (Cattaneo et al., 2017; Vogt et al., 2017). Нейроиммунная модуляция микробиотой может способствовать этиопатогенезу или проявлению симптомов, относящихся к нейроповеденческим и нейродегенеративным расстройствам, таким как расстройство аутистического спектра, тревожная депрессия, БА и БП (Fung et al., 2017). Важным фактором в патофизиологии БП является производство бутирата микробиотой кишечника. Так, более низкое содержание *Butyricimonas synergistica*, продуцента бутирата, связано с ухудшением немоторных симптомов БП (Nuzum et al., 2023).

ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ. ПРОБИОТИКИ И ПРЕБИОТИКИ

Известно, что многие бактерии используют систему межклеточной коммуникации, называемую ощущением кворума (кворум-сенсинг), зависящую от плотности популяции. Это способствует изучению микробной активности в естественных условиях и имеет большое значение для разработки новых лекарств и методов лечения бактериальных патологий (Abisado et al., 2015; Oleskin et al., 2021). Целенаправленное формирование микробиоты кишечника с помощью бактериоцинов и других противомикробных препаратов имеет потенциал в качестве терапевтического инструмента для профилактики или лечения различных патологий таких как: ожирение, сахарный диабет 2-го типа и воспалительные заболевания кишечника (Walsh et al., 2015).

Используемые в медицине препараты разделяют по составу или направленности действия. Пробиотики – это полезные для человека непатогенные и живые микроорганизмы. Само понятие «пробиотик», означающее «продлевающий жизнь», было предложено И. И. Мечниковым (Мечников, 1964). Все препараты и продукты пробиотического консорциума служат защитным компонентом микробной экосистемы кишечника, повышают антиоксидантную активность супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и оказывают ДНК-защитное действие (Saduakhasova

et al., 2014). Как уже упоминалось выше, эти препараты либо содержат собственные антиоксиданты, либо индуцируют экспрессию ферментов антиоксидантной защиты клетки.

МОЛОЧНОКИСЛЫЕ БАКТЕРИИ И ПРЕПАРАТЫ НА ИХ ОСНОВЕ

Молочнокислые бактерии (МКБ), выделенные из молочных продуктов, представляют особый интерес как пробиотические корректоры нормальной микробиоты кишечника (*Streptococcus thermophilus*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus plantarum* и др.). Мезофильные *L. lactis* ssp. *Lactis*, входящие в состав микробиоты кишечника человека, имеют ряд преимуществ перед другими МКБ благодаря скорости роста, отсутствию патогенных форм (статус GRAS) и способности подавлять рост вредоносных микробов, способствуя нормализации работы ЖКТ. Кроме того, большинство людей с дефицитом лактазы способны нормально переносить кисломолочные продукты благодаря ферментации лактозы в молочную кислоту этими бактериями (Сорокина и др., 2022). Пробиотические препараты, содержащие МКБ (лактобациллы, лактококки и энтерококки), используются также при терапии различных патологий, сопровождающихся дисбиозами (при синдроме раздраженной кишки, неспецифическом язвенном колите, диареях путешественников, аллергиях). Лактобациллы и лактококки легко переносят среду кишечника, не угнетают жизнедеятельность друг друга, синтезируют антимикробные вещества, снижают процесс адгезии болезнетворных микроорганизмов к слизистой кишечника и повышают сопротивляемость организма к действию патогенных и болезнетворных бактерий.

Для того, чтобы снизить вред от действия патогенов в ЖКТ, необходимо употреблять продукты, содержащие пробиотики, такие как йогурт, квашеная капуста и кефир. Кефир – один из самых популярных кисломолочных продуктов. Микроорганизмы, присутствующие в нем, обладают пробиотическим потенциалом, устойчивы к низкому рН и солям желчи в ЖКТ, способны прилипать к кишечной слизи. Микробиота, присутствующая в кефире, способна к продуцированию органических и жирных кислот, бактериоцинов и т.п., подавлению патогенной микрофлоры и поддержанию нормальной. Кефирные зерна подавляют рост оппортунистических патогенов, а самое главное – грибов (дрожжей из рода *Candida*). В результате происходит препятствие прилипания патогенных бактерий в слизистой оболочке кишечника, экзополисахариды (кефираны) улучшают здоровье кишечника и человека

в целом (Ding et al., 2022). Это достижение позволило заложить основы профилактического и лечебного применения кефира для лечения кандидозов человека, улучшения пищеварения и укрепления иммунной системы.

Пробиотики. Пробиотики на основе энтерококков и лактобацилл эффективны при рассеянном склерозе и хеликобактерных инфекциях желудка. Пробиотики с кишечной палочкой применяются при болезни Крона, а на основе сахаромикетов *Bulardii* и сенной палочки – при дисбиозах на фоне инфекционных заболеваний, например, энтеровирусных инфекций. У пожилых людей применение пробиотиков способно вызывать модуляцию врожденного иммунитета с повышенной экспрессией противовоспалительных цитокинов (Eloe-Fadrosch et al., 2015). Одним из недостатков пробиотиков является их чужеродность микробиому. Так, выращенные вне организма на искусственных питательных средах бактерии могут лишь создать условия для восстановления ранее подавленной собственной микробиоты, но не способны восстановить исчезнувшие из микробиоценоза виды или увеличить микробное разнообразие (Nyangale et al., 2015).

Фекальная трансплантация. Возможной альтернативой пробиотикам является фекальная трансплантация – процедура, при которой микробиота донора «пересаживается» в организм пациента, страдающего дисбиозом (Choi, Cho, 2016). Однако при замене микробиоты одного человека чужой сохраняется риск передачи от донора бактерий или вирусов. Избежать нежелательных последствий микробной терапии, связанных с пробиотиками или фекальной трансплантацией, возможно с помощью технологии аутопробиотиков. Оказалось, что собственные бактерии, сохраненные до развития дисбиоза, можно культивировать и вводить с пищей человеку обратно (Suvogov, 2013). В этом случае бактерии воспринимаются иммунной системой не как что-то чужеродное, а как естественная часть организма (Gromova et al., 2021; Ermolenko et al., 2023).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиом оказывает огромное влияние на физиологию человека как в здоровом состоянии, так и в условиях патологии. Он может влиять на здоровье человека либо непосредственно, секретирова биологически активные вещества, такие как витамины, незаменимые аминокислоты, липиды и т.д., либо косвенно, – модулируя метаболические процессы и иммунную систему (Askarova et al., 2020). Преобладание в пищевом

рационе одного из компонентов (белков, жиров либо углеводов) детерминирует развитие определенных видов бактерий в составе микробиоты кишечника (Greenhalgh et al., 2016; Tanaka, Nakayama, 2017). Наиболее заметные отклонения микробиом человека претерпевает в младенчестве и потом в пожилом возрасте, когда иммунитет находится в своем самом слабом и нестабильном состоянии, что может приводить к развитию различных патологий, таких как диабет, атеросклероз, аутоиммунные и нейродегенеративные заболевания. Также с возрастом становятся более выраженными индивидуальные различия микробиома (Claesson et al., 2011; Odamaki et al., 2016).

Количество исследований и публикаций по применению препаратов, корректирующих эти состояния, неуклонно растет. Так, показано, что пробиотические препараты, содержащие молочнокислые бактерии (лактобациллы, лактококки и энтерококки), эффективны при терапии различных патологий (Сорокина и др., 2022). Задача про – и пребиотиков – активизировать рост «родных» полезных бактерий в кишечнике и подавить патогенные. Все препараты и продукты пробиотического консорциума служат защитным компонентом микробной экосистемы кишечника, повышают антиоксидантную активность супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и оказывают ДНК-защитное действие (Saduakhasova et al., 2014).

Повышенный интерес к про – и пребиотикам требует создания новых лекарственных форм. Например, на настоящий момент одной из важных технологий, которая быстро развивается в последнее десятилетие, является мобилизация пробиотиков. Преимущества этой терапевтической стратегии заключается в поддержании большей жизнеспособности клеток, несмотря на высокую кислотность желудка и использование минеральных носителей, что позволяет сохранить жизнеспособность и высокие пробиотические свойства бактерий в течение длительного времени (Сорокина и др., 2024). В целом, восстановление баланса и борьба с дисбиозом является одним из важнейших условий достижения улучшения качества жизни и здорового долголетия человека.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-44-00099 (<https://rscf.ru/project/24-44-00099/>).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликтов интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит исследования с участием человека и животных в качестве объектов изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Мечников И.И. Этюды оптимизма. М.: Наука, 1964.
- Сорокина Е.В., Стоянов И.А., Абдуллаева А.М. и др. Многофункциональные свойства пробиотических штаммов *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* // Успехи соврем. биол. 2022. Т. 142 (1). С. 1–12.
<https://doi.org/10.31857/S0042132422010070>
- Сорокина Е.В., Дбар С.Д., Стоянова Л.Г. Использование смектита для эффективности пробиотических свойств *Lactococcus lactis* ssp. // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. 2024. № 1. С. 72–79.
- Суворов А.Н. Микробиота пожилых: истоки долголетия // Природа. 2017. № 1. С. 22–29.
<https://doi.org/007.001.0032-874X.2017.000.001.3>
- Сучков С.В., Абэ Х., Мёрфи Ш. и др. Здоровье, экологический комфорт и благополучие человека. Часть 2. Экологический комфорт – новый и стратегический фактор в охране здоровья современного человека // Успехи соврем. биол. 2024. Т. 144 (3). С. 314–334.
- Шиловский Г.А., Сорокина Е.В. Охратоксин А и индукция антиоксидантной/ антиоксидантной системы клетки транскрипционным фактором NRF2 // Проблемы мед. микол. 2020. Т. 22. № 4. С. 3–7.
<https://doi.org/10.24412/1999-6780-2020-4-3-7>
- Шиловский Г.А., Сорокина Е.В., Любецкая Е.В. Ферубко Е.В. Новые методы индукции антиоксидантной защиты на основе нутриентов и пробиотиков у пожилых // Клин. геронтол. 2022. Т. 28 (11–12). С. 76–78.
<https://doi.org/10.26347/1607-2499202211-12076-078>
- Abisado R.G., Benomar S., Klaus J.R. et al. Bacterial quorum sensing and microbial community interactions // mBio. 2018. V 9 (3). P. e02331–17.
<https://doi.org/10.1128/mBio.02331-17>
- Azad M.B., Konya T., Maughan H. et al. CHILD study investigators. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months // Canadian Med. Assoc. J. 2013. V. 185 (5). P. 385–394.
<https://doi.org/10.1503/cmaj.121189>
- Cattaneo A., Cattane N., Galluzzi S. et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly // Neurobiol. 2017. V. 49. P. 60–68.
- Cheng L., Qi C., Yang H. et al. gutMGene: a comprehensive database for target genes of gut microbes and microbial metabolites // Nucl. Acids Res. 2022. V. 50 (D1). P. D795–D800.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkab786>
- Choi H.H., Cho Y.S. Fecal microbiota transplantation: current applications, effectiveness and future perspectives // Clin. Endosc. 2016. P. V. 49. P. 257–265.
<https://doi.org/10.5946/ce.2015.117>
- Chung W.S., Walker A.W., Louis P. et al. Modulation of the human gut microbiota by dietary fibres occurs at the species level // BMC Biol. 2016. № 14. P. 3
<https://doi.org/10.1186/s12915-015-0224-3>
- Claesson M.J., Cusack S., O'Sullivan O., et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly // PNAS USA. 2011. V. 15 (108). P. 4586–4591.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1000097107.18>
- Claesson M.J., Jeffery I.B., Conde S. et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly // Nature. 2012. V. (7410). 488 P. 178–184.
<https://doi.org/10.1038/nature11319>
- David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // Nature. 2014. V. 505. P. 559–563.
<https://doi.org/10.1038/nature12820>
- Ding F., Krasilnikova A.A., Leontieva M.R. et al. Analysis of kefir grains from different regions of the planet using high-throughput sequencing // Moscow Univ. Biol. Sci. Bull. 2022. V. 77 (4). P. 286–291.
- Dominianni C., Sinha R., Goedert J.J., Pei Z. et al. Sex, body mass index, and dietary fiber intake influence the human gut microbiome // PLoS One. 2015. V. 10 (4). P. e0124599.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124599>
- Eloe-Fadros E.A., Brady A., Crabtree J. et al. Functional dynamics of the gut microbiome in elderly people during probiotic consumption // mBio. 2015. V. 6. P. 0023–15.
<https://doi.org/10.1128/mBio.00231-15>
- Ermolenko E., Sitkin S., Vakhitov T. et al. Evaluation of the effectiveness of personalised therapy for the patients with irritable bowel syndrome // Benef. Microbes. 2023. V. 14 (2). P. 119–129.
<https://doi.org/10.3920/BM2022.0053>
- Flint H.J., Duncan S.H., Scott K.P., Louis P. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism // Proc. Nutr. Soc. 2015. V. 74 (1). P. 13–22.
<https://doi.org/10.1017/S002966511400146>
- Fock E, Parnova R. Mechanisms of blood-brain barrier protection by microbiota-derived short-chain fatty acids // Cells. 2023. V. 12 (4). P. 657.
<https://doi.org/10.3390/cells12040657>
- Fung T.C., Olson C.A., Hsiao E.Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease // Nat. Neurosci. 2017. V. 20 (2). P. 145–155.
<https://doi.org/10.1038/nn.4476>
- Graf D., Di Cagno R., Fåk F. et al. Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota // Microb. Ecol. Health Dis. 2015. V. 26. P. 26164.
<https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26164>

- Greenhalgh K., Meyer K.M., Aagaard K.M., Wilmes P.* The human gut microbiome in health: establishment and resilience of microbiota over a lifetime // *Environ. Microbiol.* 2016. V. 18 (7). P. 2103–2116. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13318>
- Greenhill A.R., Tsuji H., Ogata K. et al.* Characterization of the gut microbiota of Papua New Guineans using reverse transcription quantitative PCR // *PLoS One.* 2015. V. 10 (2). P. 0117427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117427>
- Grice E.A., Segre J.A.* The human microbiome: our second genome // *Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.* 2012. V. 13. P. 151–170. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090711-163814>
- Gromova L.V., Ermolenko E.I., Sepp A.L. et al.* Gut digestive function and microbiome after correction of experimental dysbiosis in rats by indigenous bifidobacteria // *Microorganisms.* 2021. V. 9 (3). P. 522. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030522>
- Harach T., Marungruang N., Duthilleul N. et al.* Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota // *Sci. Rep.* 2017. № 7. 41802. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04180-2>
- Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C. et al.* Role of the normal gut microbiota // *World J. Gastroenterol.* 2015. V. 21 (29). P. 8787–8803. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- Jun S.R., Cheema A., Bose C. et al.* Multi-omic analysis reveals different effects of sulforaphane on the microbiome and metabolome in old compared to young mice // *Microorganisms.* 2020. V. 8 (10). P. 1500. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101500>
- Nafea A.M., Wang Y., Wang D. et al.* Application of next-generation sequencing to identify different // *Front. Microbiol.* 2024. V. 14. P. 1329330. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1329330>
- Odamaki T., Kato K., Sugahara H. et al.* Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study // *BMC Microbiol.* 2016. № 16. P. 90. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0708-5>
- Kowalski K., Mulak A.* Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2019. V. 25. P. 48–60. <https://doi.org/10.1007/s12866-019-0708-5>
- Liu Y., Wang X., Podio N.S. et al.* Research progress on the regulation of oxidative stress by phenolics: the role of gut microbiota and Nrf2 signaling pathway // *J. Sci. Food. Agric.* 2024. V. 104 (4). P. 1861–1873. <https://doi.org/10.1002/jsfa.13062>
- Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R.* Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract // *Am. J. Clin. Nutr.* 1999. V. 69 (5). P. 1035S–1045S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.5.1035s>
- Maryam T.A., Jean-Christophe L., Didier R.* Diet influence on the gut microbiota and dysbiosis related to nutritional disorders // *Hum. Microb. J.* 2016. № 1. P. 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.humic.2016.09.001>
- Maukonen J., Saarela M.* Human gut microbiota: does diet matter? // *Proc. Nutr. Soc.* 2015. V. 74 (1). P. 23–36. <https://doi.org/10.1017/S0029665114000688>
- Nagpal R., Mainali R., Ahmadi S. et al.* Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights // *Nutr. Health. Aging.* 2018. V. 15 (4). P. 267–285. <https://doi.org/10.3233/NHA-170030>
- Nogal A., Asnicar F., Vijay A. et al.* Genetic and gut microbiome determinants of SCFA circulating and fecal levels, postprandial responses and links to chronic and acute inflammation // *Gut Microbes.* 2023. V. 15 (1). P. 2240050. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2240050>
- Nuzum N.D., Szymlek-Gay E.A., Loke S. et al.* Differences in the gut microbiome across typical ageing and in Parkinson's disease // *Neuropharmacology.* 2023. V. 235. P. 109566. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109566>
- Nyangale E.P., Farmer S., Cash H.A. et al.* *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086 modulates *Faecalibacterium prausnitzii* in older men and women // *J. Nutr.* 2015. V. 145. P. 1446–1452. <https://doi.org/10.3945/jn.114.199802>
- Oleskin A.V., Sorokina E.V., Shilovsky G.A.* Interaction of catecholamines with microorganisms, neurons, and immune cells // *Biol. Bull. Rev.* 2021. V. 11 (4). P. 358–367. <https://doi.org/10.1134/S2079086421040058>
- Pelton R.* The microbiome theory of aging (MTA) // *Integr. Med. (Encinitas).* 2023. V. 21 (6). P. 28–34. <https://doi.org/10.1089/im.2023.21.6.28>
- Prince A.L., Chu D.M., Seferovic M.D. et al.* The perinatal microbiome and pregnancy: moving beyond the vaginal microbiome // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015. V. 5 (6). a023051. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023051>
- Rajilić-Stojanović M., Heilig H.G., Molenaar D. et al.* Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults // *Environ. Microbiol.* 2009. V. 11 (7). P. 1736–1751. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01900.x>
- Ratanapokasatit Y., Laisuan W., Rattanankrom T. et al.* How microbiomes affect skin aging: the updated evidence and current perspectives // *Life (Basel).* 2022. V. 12 (7). P. 936. <https://doi.org/10.3390/life12070936>
- Rolhion N., Chassaing B.* When pathogenic bacteria meet the intestinal microbiota // *Phil. Trans. Royal Soc. B Biol. Sci.* 2016. V. 371 (1707). P. 20150504. <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0504>
- Saduakhasova S., Kushugulova A., Kozhakhmetov S. et al.* Antioxidant activity of the probiotic consortium in vitro // *Cent. Asian J. Glob. Health.* 2014. V. 24 (2). P. 115. <https://doi.org/10.5195/cajgh.2013.115>
- Saraswati S., Sitaraman R.* Aging and the human gut microbiota – from correlation to causality // *Front. Microbiol.* 2015. V. 5. Art. 764. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00764>

- Sartor R.B.* Microbial influences in inflammatory bowel diseases // *Gastroenterology*. 2008. V. 134 (2). P. 577–594.
https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.11.059
- Sender R., Fuchs S., Milo R.* Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body // *PLoS Biol.* 2016. V. 14 (8). P. 1002533.
https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533
- Senger D.R., Li D., Jaminet S.C., Cao S.* Activation of the Nrf2 cell defense pathway by ancient foods: disease prevention by important molecules and microbes lost from the modern western diet // *PLoS One*. 2016. V. 17 (11). P. 0148042.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148042
- Sharma R, Diwan B.* A cellular senescence-centric integrated approach to understanding organismal aging // *Curr. Aging Sci.* 2023. V. 16 (1). P. 12–24.
https://doi.org/10.2174/1874609815666220914104548
- Shilovsky G.A., Sorokina E.V., Putyatina T.S.* Assessment of the human metabolome as a method for molecular diagnostics of colorectal cancer: Prevention and therapy // *Biol. Bull. Rev.* 2022. V. 12 (4). P. 422–427.
https://doi.org/10.1134/S2079086422040089
- Suvorov A.* Gut microbiota, probiotics and human health // *Biosci. Microb. Food Health.* 2013. V. 32. P. 81–91.
https://doi.org/10.12938/bmfh.32.81
- Tanaka M., Nakayama J.* Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life // *Allergol. Internat.* 2017. V. 66 (4). P. 515–522.
https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.07.01059
- van Olst L., Roks S.J.M., Kamermans A., Verhaar B.J.H. et al. Contribution of Gut Microbiota to Immunological Changes in Alzheimer's Disease // *Front Immunol.* 2021. V.31. № 12. P. 683068.
https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.683068
- van der Hee B., Wells J.M.* Microbial regulation of host physiology by shortchain fatty acids // *Trends Microbiol.* 2021. V. 29 (8). P. 700–712.
doi: 10.1016/j.tim.2021.02.001.
- van de Wouw M., Schellekens H., Dinan T.G. et al.* Microbiota-gut-brain axis: modulator of host metabolism and appetite // *J. Nutr.* 2017. V. 147 (5). P. 727–745.
https://doi.org/10.3945/jn.116.240481
- Vogt N.M., Kerby R.L., Dill-McFarland K.A. et al.* Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease // *Sci. Rep.* 2017. № 7. 13537.
doi: 10.1038/s41598-017-13601-y.
- Walsh C.J., Guinane C.M., Hill C. et al.* In silico identification of bacteriocin gene clusters in the gastrointestinal tract, based on the Human Microbiome Project's reference genome database // *BMC Microbiol.* 2015. V. 16 (15). P. 183.
https://doi.org/10.1186/s12866-015-0515-4
- Wang F., Yu T., Huang G. et al.* Gut microbiota community and its assembly associated with age and diet in Chinese centenarians // *J. Microbiol. Biotechnol.* 2015. V. 25. P. 1195–1204.
https://doi.org/10.4014/jmb.1410.10014
- Wang J., Qie J., Zhu D. et al.* The landscape in the gut microbiome of long-lived families reveals new insights on longevity and aging – relevant neural and immune function // *Gut Microbes.* 2022. 14 (1). P. 2107288.
https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2107288
- Zhang L., Yan J., Zhang C. et al.* Improving intestinal inflammaging to delay aging? A new perspective // *Mech. Ageing Dev.* 2023. V. 214. P. 111841.
https://doi.org/10.1016/j.mad.2023.111841

The Gut Microbiome and Age-Related Diseases

G. A. Shilovsky*, E. V. Sorokina, D. N. Akhaev

Lomonosov Moscow State University, Department of Biology, 119234, Moscow, Russia

**e-mail: gregory_sh@list.ru*

The gut microbiome (community of microorganisms) in the human body has an enormous impact on human physiology in both healthy and pathological states. It can influence human health either directly by secreting biologically active substances such as vitamins, bactericins, essential amino acids, lipids, etc., or indirectly by modulating metabolic processes and the immune system. The composition of the microbiota is determined by genetic predisposition and the microbiome obtained in childhood from the mother and the environment, which may change during life under the influence of external and internal factors. The most noticeable deviations of the human microbiome undergoes in infancy and then in old age, when immunity is also in the weakest and most unstable state, which can lead to the development of various pathologies. When correcting various pathological conditions and when used in the complex treatment of diseases, the use of probiotics and prebiotics is recommended. The development of test systems of biologically active substances affecting the human microbiome makes it possible to determine the biological activity of individual strains and to design new generation preparations for prolonging healthy longevity. Such developments are another step towards personalised medicine.

Keywords: microbiome, anti-aging medicine, intestinal microbiota, dysbiosis, probiotics