

МИКРОБИОЛОГИЯ

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Булгакова С. В., Тренева Е. В., Захарова Н. О., Труханова И. Г.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА: СВЯЗЬ С ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 443099, Самара, Россия

Рост продолжительности жизни определяет увеличение в популяции числа лиц старших возрастных групп и, вместе с этим, возраст ассоциированных заболеваний, имеющих большую медико-социальную значимость. К таким заболеваниям относятся болезнь Альцгеймера (БА), остеопороз, саркопения, атеросклероз и другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). В литературе широко обсуждается роль кишечной микробиоты в патогенезе этих нозологий. В ряде исследований показана эффективность применения пробиотиков и пребиотиков при лечении данных заболеваний. Обобщено современное понимание роли кишечной микробиоты в развитии, профилактике, лечении основных возраст ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: кишечная микробиота; болезнь Альцгеймера; саркопения; остеопороз; атеросклероз; сердечно-сосудистая патология.

Для цитирования: Булгакова С. В., Тренева Е. В., Захарова Н. О., Труханова И. Г. Кишечная микробиота: связь с возраст-ассоциированными заболеваниями (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64 (4): 250-256. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-4-250-256>

Bulgakova S. V., Treneva E. V., Zakharova N. O., Trukhanova I. G.

INTESTINAL MICROBIOTA: RELATIONSHIP TO AGE-ASSOCIATED DISEASES (REVIEW OF LITERATURE)

Samara State Medical University, 43099, Samara, Russia

In connection with the increase in life expectancy, the number of people of older age groups is increasing, and with it the age of associated diseases, which are of tremendous medical and social importance. Such diseases include Alzheimer's disease, osteoporosis, sarcopenia, atherosclerosis and other cardiovascular pathology. The role of the gut microbiota in the pathogenesis of these nosologies is widely discussed in the literature. In addition, a number of studies have shown the effectiveness of the use of probiotics and prebiotics in the treatment of these diseases. The review of the literature summarizes the current understanding of the role of the intestinal microbiota in the development, prevention, and treatment of major age-related diseases.

Key words: gut microbiota; Alzheimer's disease; sarcopenia; osteoporosis; atherosclerosis; cardiovascular pathology.

For citation: *Bulgakova S.V., Treneva E.V., Zakharova N.O., Trukhanova I.G. Intestinal microbiota: relationship to age-associated diseases (review of literature) Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2019; 64 (4): 250-256 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-4-250-256>*

For correspondence: *Treneva E.V.*, Ph.D. (Medicine), assistant of the chair of geriatrics and age-related endocrinology; e-mail: eka1006@yandex.ru

Information about authors:

Bulgakova S.V., <http://orcid.org/0000-0003-0027-1786>

Treneva E.V., <http://orcid.org/0000-0003-0097-7252>

Zakharova N.O., <http://orcid.org/0000-0001-7501-830X>

Trukhanova I.G. <http://orcid.org/0000-0002-2191-1087>

Conflict of interests. *The authors declare the absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 05.03.2019
Accepted 28.03.2019

Наибольшее количество микрофлоры организма человека приходится на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), включая ротоглотку – 75-78%. Кишечник населён более чем 10^{14} микроорганизмами (кишечная микробиота). Это более 50 родов и 500 видов бактерий, количество которых в ЖКТ человека превышает на один

порядок число клеток человеческого организма. Большинство микроорганизмов колонизирует подвздошную и толстую кишку. Численность микробиоты постепенно увеличивается по ходу кишечника, составляя в тонкой кишке 10^2 - 10^7 КОЕ/г и достигая максимума в толстом кишечнике – до 10^{11} КОЕ/г, что обусловлено различием pH и действием ферментов в различных отделах кишечника [1].

Состав кишечной микробиоты формируется в течение одного-трёх лет после рождения, может изменяться

Для корреспонденции: *Тренева Екатерина Вячеславовна*, канд. мед. наук, ассистент каф. гериатрии и возрастной эндокринологии; e-mail: eka1006@yandex.ru

в результате приёма пищи, стресса, лечения антибиотиками, старения [2; 3; 4]. Основные представители микробиоты у взрослого человека – Firmicutes, Bacteroidetes, далее по распространённости следует Proteobacteria, Actinobacteria, Faecalibacteria [5]. С возрастом видовое разнообразие микробиоты снижается: у пожилых доминируют *Bacteroidetes* в отличие от молодых у которых преобладают *Firmicutes*, количественно снижаются *Bifidobacteria*, увеличиваются *Enterobacteria (Escherichia coli)*, уменьшается количество бактерий с противовоспалительными свойствами, таких как *Faecalibacterium prauznitzii* [6].

Функции кишечной микробиоты разнообразны [1, 4]:

1. Обеспечение колонизационной резистентности: подавление транслокации микроорганизмов из просвета кишечника в системный кровоток. Межмикробный антагонизм: продукция органических кислот, перекиси водорода, мурамидазы, антибиотикоподобных веществ;

2. Пищеварительная: расщепление пищевых волокон, синтез короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), участие в обмене желчных кислот, синтезе и усилении активности пищеварительных ферментов, контроль массы тела;

3. Иммуномодулирующая: участвуют в синтезе IgA, интерферонов, про- и противовоспалительных цитокинов, лизоцима и др.

4. Синтетическая функция: синтез витаминов (группы К, группы В), аминокислот, биоактивных аминов и других биологически активных веществ;

5. Дезинтоксикационная, антимуtagenная, антиканцерогенная функция: гидролиз продуктов метаболизма белков, липидов, углеводов, инактивация гистамина, ксенобиотиков, проканцерогенов, деконъюгация желчных и гидроксильное окисление жирных кислот;

6. Регуляторная функция: регуляция иммунной, эндокринной, нервной систем (последней – через так называемую «кишечно-мозговую ось» - «gut-brain axis»).

Кишечная микробиота – экстракорпоральный орган, играющий важнейшую роль в обеспечении здоровья человека и в развитии заболеваний. Дисбиоз кишечника связан с такими заболеваниями, как ожирение, сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, аутизм, воспалительные заболевания кишечника, злокачественные новообразования (колоректальный рак, рак молочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома), большая часть которых носит явный возраст-ассоциированный характер [7-12].

Население мира быстро стареет. За период с 2000 по 2050 г. доля населения мира в возрасте старше 60 лет удвоится примерно с 11% до 22%. Ожидается, что абсолютное число людей в возрасте 60 лет и старше возрастет за этот же период с 605 млн до 2 млрд человек. Во всем мире происходит рост ожидаемой продолжительности жизни. К 2020 г. впервые в истории численность людей в возрасте 60 лет и старше превысит численность детей младше 5 лет [13]. Вместе с этим происходит и рост заболеваний, ассоциированных с возрастом, таких как болезнь Альцгеймера, остеопороз, саркопения, атеросклероз и сердечно-сосудистая патология, являющихся основными причинами снижения активности повседневной жизни и инвалидности во всем мире, несущих огромные медико-социальные затраты. [11, 14, 15]. Остро стоит вопрос поиска методов профилактики и лечения таких заболеваний.

Кишечная микрофлора взаимодействует с нервной [12, 16, 17], костно-мышечной [18-21], сердечно-сосудистой [14, 22, 23] системами. Высказано предположение, что воздействие на кишечную микробиоту может быть ключевой стратегией для профилактики и/или лечения вышеуказанных возраст-ассоциированных заболеваний. Доказаны три возможных механизма посредством которых кишечная микробиота может воздействовать на органы и системы. Во-первых, поглощение питательных веществ из пищи или продукция микробных метаболитов, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) или витамины; во-вторых, регулирование системного иммунного ответа; в-третьих, обеспечение колонизационной резистентности [24]. Мы постарались систематизировать современные представления о роли кишечной микробиоты в развитии БА, остеопороза, саркопении, атеросклероза и ССЗ.

Болезнь Альцгеймера - нейродегенеративное заболевание и основная причина снижения когнитивных функций у пожилых людей. Патологическим субстратом БА является отложение бета-амилоида (Аβ) в головном мозге. Нейровоспалительные реакции, вызванные совместным влиянием отложений Аβ, липополисахаридов (ЛПС), воздействия бактериальных продуктов или нейроактивных молекул, могут быть более важны для развития БА, чем отложения самого Аβ [25]. Идентифицирована ось микробиота-кишечник-головной мозг. Эта ось позволяет кишечной микробиоте влиять на физиологию и патологию головного мозга. Барьеры слизистой оболочки кишечника иногда разрушаются патогенными бактериями и их продуктами, такими как ЛПС, что ведёт к увеличению проницаемости кишечного эпителия и транслокации в кровоток и через гематоэнцефалический барьер в головной мозг токсических продуктов. Бактерии и/или их продукты из кишечника могут вызывать хронические воспалительные реакции в головном мозге, причём эти реакции, в свою очередь, ведут к развитию нейродегенеративных поражений головного мозга, характерных для БА [26]. Сигнальные пути через ось кишечник-мозг могут участвовать в патогенезе БА [27,28]. Иммунная система может быть важным регулятором кишечно-мозговых взаимодействий. Кишечные микроорганизмы влияют на созревание и функцию микроглии, наиболее распространённого типа иммунокомпетентных клеток, находящихся в мозге [29]. Микробиота кишечника модулирует активность астроцитов, которые способны распознавать антиген и вырабатывать цитокины. Микроорганизмы модулируют активацию и созревание периферических иммунокомпетентных клеток. Все эти действия кишечной микробиоты могут быть связаны с нейровоспалением, повреждением головного мозга, аутоиммунитетом [30]. Головной мозг может регулировать работу кишечника с помощью неврологических, иммунных, гормональных взаимодействий [11].

Мыши без кишечной микробиоты (GF) предоставляют важную информацию о роли микробиоты кишечника в гомеостазе и функции головного мозга. Мыши GF характеризуются поведением, подобным тревожному, что может быть связано с повышенной экспрессией белка постсинаптической плотности 95 [31]. У мышей GF обнаружен дефицит пространственной или рабочей памяти [32]. Эти данные позволяют предположить, что кишечная микробиота играет ключевую роль в нормальном функционировании головного мозга.

Кишечная микробиота играет и отрицательную роль

[33]. Эксперименты на мышинной модели БА обнаружили, что отложение А β в головном мозге у трансгенных мышей GF-APPSP1 ниже, чем у традиционно выращенных трансгенных мышей APPSP1. Колонизация мышей GF-APPSP1 микробиотой показала повышенные уровни депонирования А β в головном мозге, что указывает на то, что кишечная микробиота участвует в отложении А β в головном мозге [33]. Эти данные позволяют предположить, что состав и/или баланс кишечной микрофлоры может оказывать определённое влияние на физиологию и патологию мозга.

Микробиота кишечника продуцирует ряд веществ, в том числе КЦЖК, серотонин, ЛПС, которые действуют как медиаторы не только физиологических функций, но и патологических реакций. Основными КЦЖК являются бутират, ацетат, пропионат, причём каждая молекула имеет специфические функции в кишечнике и/или головном мозге. Бутират обладает защитными свойствами в головном мозге [34]. Введение бутирата натрия на модели БА мышей улучшило обучение и функцию памяти [35]. Из фекалий пациентов с БА выделены четыре новых вида культивируемых бактерий, продуцирующих бутират; изучение механизма синтеза бутирата этими бактериями может дать новый подход к стимулированию производства бутирата в кишечнике, что, возможно, приведёт к улучшению функции памяти у пациентов с БА [36].

Кишечная микробиота вырабатывает более 90% всего серотонина организма человека, важного метаболита, регулирующего когнитивные способности, экзогенный серотонин оказался эффективным в снижении отложения А β в головном мозге [26]. У мышей GF наблюдается снижение уровня серотонина в сыворотке, что подтверждает тот факт, что кишечная микробиота является основным источником серотонина. До настоящего времени отсутствуют доказательства того, что в физиологических условиях серотонин, вырабатываемый в кишечнике, преодолевает гематоэнцефалический барьер. Фактическая роль серотонина, вырабатываемого в кишечнике, в функции головного мозга остается неясной. Такие метаболиты кишечной микробиоты, как маннит, янтарная кислота, 3,4-дигидроксибензолуксусная кислота могут быть связаны с ухудшением когнитивных функций или предрасположенностью к БА [25].

Отсутствуют доказательства того, что какой-то определённый микроорганизм связан с развитием БА. Показано, что уменьшение разнообразия микроорганизмов в микробиоте связано с БА [26]. Аналогичная отрицательная корреляция между разнообразием кишечной микробиоты и восприимчивостью к развитию БА наблюдалась при сравнительном анализе кишечных микроорганизмов у людей из развитых и развивающихся стран. Микробное разнообразие ниже, а распространённость БА выше в развитых странах, чем в развивающихся [37].

Вклад кишечной микробиоты в когнитивную функцию косвенно подтверждается влиянием пробиотических микроорганизмов на БА. Пробиотические микроорганизмы поддерживают или восстанавливают нормальную микрофлору кишечника. Обнаружено, что прием пробиотиков, содержащих *Lactobacillus helveticus* R0052 и *Bifidobacterium longum* R0175, облегчает когнитивно-поведенческие реакции на внешние раздражители у здоровых добровольцев [5]. Введение штамма A1 *Bifidobacterium breve* мышам с БА-моделями устраняет когнитивную дисфункцию [38]. Эти данные указывают на

то, что изменения в микробиоте кишечника могут в достаточной степени улучшить когнитивную функцию, и предполагают, что пробиотики могут обладать возможным терапевтическим потенциалом у пациентов с БА.

Остеопороз - системное заболевание, характеризующееся снижением плотности и нарушением качества костной ткани, является основной причиной низкотравматичных переломов трубчатых и губчатых костей. Эти переломы часто снижают ADL или качество жизни пациента и могут привести к обездвиженности. Патогенез заболевания сложный, но общие процессы включают повышенную резорбцию кости, сниженное костеобразование.

Связи между кишечной микробиотой и костной тканью обнаружены в исследованиях на мышах. По сравнению с нормальными мышами, мыши GM показали увеличение объёма трабекулярной костной ткани, причём эти параметры снижаются после колонизации [19]. Количество CD $_{11b}^{+}$ T-клеток и клеток-предшественников остеокластов (CD $_{11b}^{+}$ /Gr $_{1}$), экспрессия мРНК, кодирующей остеолитический цитокин TNF- α , снижаются в костном мозге мышей GM, причём все эти факторы ведут к снижению остеокластогенеза [19].

Кишечная микробиота повышает сывороточные концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), что способствует остеогенезу и ремоделированию костной ткани [39]. Истощение микробиоты при введении антибиотиков широкого спектра действия снижает уровни IGF-1 в сыворотке. Снижение обратимо: при добавлении КЦЖК (предполагалось, что продукция КЦЖК микробиотой через ферментацию пищевых волокон может индуцировать экспрессию IGF-1) происходит восстановление уровня IGF-1. Эти исследования свидетельствуют, что кишечная микробиота регулирует метаболизм костной ткани, хотя её влияние может различаться в зависимости от генетического фона, возраста и пола. Роль кишечной микробиоты в метаболизме костной ткани можно проанализировать, оценивая влияние пробиотиков или пребиотиков на плотность кости. В моделях на мышах эффекты кишечной микробиоты проанализированы у самцов и овариэктомированных самок (последние являются моделью постменопаузального, дефицитного по эстрогену состояния). Штаммы *Lactobacillus* увеличивают костную массу наряду с изменениями в микробиоте кишечника [40]. *Lactobacillus ruteri*, вводимая овариэктомированным мышам, защищает их от потери костной массы, возможно, путём снижения экспрессии Tg α 5 и рецепторного реактиватора лиганда NF- κ B, которые являются маркерами активации остеокластов и резорбции кости, что ведёт к снижению остеокластогенеза. Пероральное введение *Bifidobacterium longum* на протяжении 16 недель крысам с овариэктомией, повышает костеобразование, о чем свидетельствует рост концентрации остеокальцина в сыворотке, как маркера функции остеобластов, снижение костной резорбции, о чем свидетельствуют снижение концентрации C-концевых телопептидов в сыворотке, что ведёт к увеличению плотности костей [41]. Эти эффекты опосредованы активацией генов *Bem-2* и *Sparc*, первый из которых является ключевым геном для дифференцировки остеобластов, а второй - геном, участвующим в кальцификации костной ткани.

В ряде исследований описано влияние пребиотиков на плотность кости. Пребиотики - неперевариваемые пищевые ингредиенты, которые способствуют росту по-

лезных микроорганизмов в кишечнике. Основными пребиотиками являются неперевариваемые олигосахариды, такие как фруктоолигосахариды (ФОС), галактоолигосахариды (ГОС), ксилоолигосахариды, инулин, при этом ФОС и ГОС увеличивают количество бифидобактерий в кишечнике [45]. Введение ГОС или инулина здоровым самцам крыс увеличивает всасывание кальция из кишечника, что ведёт к увеличению минерализации костной ткани и её плотности [18]. ФОС и инулин усиливают всасывание кальция в кишечнике у самцов крыс с гастрэктомией и овариэктомированными самок крыс [44]. Основной механизм, с помощью которого пребиотики увеличивают абсорбцию кальция из кишечника, может включать производство КЦЖК микробиотой путём ферментации пребиотиков, при этом показано, что КЦЖК непосредственно стимулируют абсорбцию кальция эпителием кишечника [46].

Применение пробиотиков или пребиотиков может стать новым способом профилактики и лечения остеопороза. Имеются данные свидетельствующие, что пребиотики эффективны у пациентов с постменопаузальным или сенильным остеопорозом, в одном исследовании сообщалось, что пищевые добавки кальция и ФОС оказали благотворное влияние на костную ткань женщин с постменопаузальным остеопорозом [44].

Саркопения - состояние, при котором сокращение мышечной массы сопровождается снижением мышечной функции. Причины мышечной слабости включают старение, гиподинамию, мальнутрицию, сахарный диабет [15].

Ряд исследований показали влияние кишечной микробиоты на скелетные мышцы. Метаболиты кишечной микробиоты действуют в качестве питательных веществ и модуляторов метаболизма мышечной ткани. К кишечным метаболитам относят фолат, витамин В₁₂, триптофан. Идентифицированы бактерии, участвующие в производстве каждого из питательных веществ или метаболитов [20; 21]. Предполагается, что возможные эффекты на мышечную ткань включают биосинтез аминокислот, синтез или метилирование ДНК, предотвращение окислительного стресса или повреждения эндотелия, стимуляцию анаболизма или пролиферацию клеток посредством синтеза IGF-1 [47]. Для КЦЖК (в большей степени бутирата) точкой приложения являются митохондрии мышц, что приводит к стимуляции митохондриального биогенеза посредством связывания с рецепторами жирных кислот 2 и 3 типов [48]. Бутират способствует предотвращению потери мышц и поддержанию мышечной массы посредством противовоспалительных эффектов и активации регуляторных путей, что ведёт к увеличению продукции АТФ и подавлению катаболизма мышечного белка и апоптоза миоцитов [49]. Микробный метаболит уролитин А, сохраняет биогенез митохондрий клеток скелетных мышц, улучшает работоспособность у мышей и крыс [50]. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование показало, что пероральный приём уролитина А улучшает мышечные и митохондриальные показатели [51].

Состав кишечной микробиоты, характерный для пациентов с саркопенией, не определён. Анализ влияния пробиотиков на саркопению показал, что добавление *Lactobacillus* предотвращает уменьшение мышечной массы у мышей с острым лейкозом [52]. Лечение пожилых пациентов пребиотиками, содержащими ФОС и инулин в течение 13 недель, улучшило мышечную

функцию, о чём свидетельствует снижение утомления и улучшение показателей динамометрии [53]. Доказано, что функция и масса мышц связаны с составом кишечной микробиоты.

Атеросклероз является причиной сердечно-сосудистых заболеваний, которые приводят к снижению качества жизни и летальному исходу. Обнаружены изменения в составе кишечной микробиоты у пациентов с заболеванием атеросклерозом по сравнению со здоровыми лицами. Содержание *Collinsella* понижено у больных, в то время как уровень *Roseburia* и *Eubacterium* повышен у здоровых лиц. Количество оральных микроорганизмов *Enterobacteriaceae* и *Streptococcus spp.* повышено у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза с положительной корреляцией с диастолическим и систолическим артериальным давлением [54]. Количество бактерий отряда *Lactobacillales*, (*Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*) значительно увеличено, а количество бактерий отряда *Bacteroidetes* (*Bacteroides*, *Prevotella*) существенно снижено у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению со здоровыми лицами [55]. У пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой отмечен дисбиоз кишечника с увеличением числа условно-патогенных бактерий, таких как *Enterobacter*, *Megasphaera*, *Oscillibacter*, *Desulfovibrio* и уменьшение комменсалов, таких как *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fecalibacterium*, причём эти изменения коррелируют с тяжестью заболевания [55]. Трансплантация кишечной микробиоты у мышей ведёт к передаче восприимчивости к атеросклерозу, что напрямую свидетельствует об участии кишечной микробиоты в патогенезе данной патологии [56].

Предложен ряд механизмов, с помощью которых кишечная микробиота регулирует развитие атеросклеротической болезни. Микробиота может усиливать липидный обмен. У мышей GM отмечено снижение липолиза, бифидобактерии снижают уровень холестерина. Другой механизм связан со способностью кишечной микробиоты поддерживать кишечную проницаемость путём усиления плотных соединений кишечного эпителия. Дисбиоз кишечника увеличивает кишечную проницаемость и всасывание ЛПС в системный кровоток, вызывая хроническое системное воспаление [57].

Кишечная микробиота может играть, как защитную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, так и стимулирующую. Микробиота кишечника продуцирует триметиламин (ТМА) из пищевого холина и L-карнитина, затем ТМА окисляется в печени, образуя триметиламин-N-оксиды (ТМАО). ТМАО индуцируют образование пенных клеток макрофагов и бляшек в аорте и коронарных артериях, при этом высокие уровни ТМАО у пациентов демонстрируют положительную корреляцию с частотой смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или инфаркта миокарда [58].

Артериальная гипертензия является основным фактором риска развития атеросклероза и связана с дисбиозом кишечника, что показано на животных [51]. Приём антибактериальных препаратов снижает артериальное давление у пациентов с резистентностью к гипотензивной терапии [23]. Артериальная гипертензия, часто наблюдаемая у беременных женщин с ожирением, связана с изменениями в составе микробиоты кишечника, с обилием бутират-продуцирующих бактерий рода *Odoribacter*, связанного с более низким артериальным давлением [22]. Кишечная микробиота регулирует артериаль-

ное давление у людей, возможно, опосредовано взаимодействием между КЦЖК и рецепторами, связанными с G-белком, включая Gpr41 и Olfr78 [58].

Экспериментальная транзиторная ишемия головного мозга, вызванная окклюзией средней мозговой артерии у молодых и старых мышей, показало, что зондовая трансплантация фекалий от молодых мышей старым уменьшает размер инфаркта и смертность. Один из возможных механизмов этого эффекта может быть связан с увеличением выработки КЦЖК юношеской микробиотой, что сопровождается снижением уровня воспалительных цитокинов в плазме. Трансплантация микробиоты с противовоспалительным потенциалом может изменить исход инсульта и являться способом лечения этого заболевания [6].

Пробиотики влияют на артериальное давление. Введение в кишечник *Lactobacillus plantarum* уменьшает выраженность инфаркта миокарда у крыс. Эффект, как полагают, связан с метаболитами кишечных микроорганизмов [59]. Введение *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 вызывало значительное уменьшение гипертрофии левого желудочка и улучшение систолической и диастолической функции левого желудочка на модели инфаркта миокарда у крыс [60]. Представленные данные показывают, что лечебная тактика с модуляцией микробиоты кишечника может использоваться для профилактики и/или лечения церебральных и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

Кишечная микробиота – орган, играющий важную роль в обеспечении здоровья человека и в развитии различных заболеваний, в том числе и возраст ассоциированных. В схемы лечения патологии, связанной с возрастом, входят традиционные методы лечения (физические упражнения, правильное, сбалансированное питание, принципы здорового образа жизни и т. д.), но с учётом имеющихся научных данных необходимо рассмотреть возможность включения в перечень лечебных мероприятий методы управления составом и/или разнообразием кишечной микробиоты. Подобная стратегия может оказаться многообещающей для сохранения здоровья и качества жизни лиц пожилого и старческого возраста.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп.4–6, 8, 11-12, 16, 18–60 см. REFERENCES)

1. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования. *Русский медицинский журнал*. 2017; 17: 1244-7.
2. Каштанова Д.А., Ткачева О.Н., Бойцов С.А. Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть 1. Микробиота кишечника, возраст и пол. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015; 14(4): 92-5.
3. Лившиц К., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Влияние кишечного микробиома в норме и патологии на здоровье человека. *Медицинский совет*. 2017; 1: 155-9.
7. Каштанова Д.А., Ткачева О.Н., Бойцов С.А. Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть 2. Микробиота кишечника и ожирение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015; 14(5): 83-6.
9. Ткачева О.Н., Каштанова Д.А., Бойцов С.А. Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть 3. Липидный

- профиль, углеводный обмен и микробиота кишечника. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015; 14(6): 83-6.
10. Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Богородская С.Л. Микробиота кишечника. Роль в развитии различных патологий. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(10): 723-6.
 13. Сиротко М.Л. Изменение и характеристика демографического старения населения. *Наука и инновации в медицине*. 2018; 4(12): 68-72.
 14. Айтбаев К.А., Мураталиев Т.М. Манипуляции с кишечной микрофлорой как новая парадигма для диагностики, терапии и профилактики кардиоваскулярных заболеваний (обзор литературы). *Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета*. 2015; 15(7): 10-29.
 15. Булгакова С.В., Бобошко Т.Н., Захарова Н.О., Николаева А.В., Тренева Е.В. Саркопения и метаболический синдром в геронтологии. В сб.: *Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии*. Котельников Г.П., Булгакова С.В., ред.; Самара. Самарский государственный медицинский университет. 2017: 103-7.
 17. Волобуев А.Н., Романчук П.И., Булгакова С.В. Нейросеть «мозг-микробиота»: регуляция «висцерального» мозга и накопление когнитивной памяти. *Бюллетень науки и практики*. 2019; 5(2): 33-52.

REFERENCES

1. Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Yu. Intestinal microbiota: current understanding of species composition, functions and research methods. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 17: 1244-7. (in Russian)
2. Kashtanova D.A., Tkacheva O.N., Boitsov S.A. Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part 1. Gut microbiota, age and gender. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2015; 14 (4): 92-5. (in Russian)
3. Livshits K., Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Influence of the intestinal microbiome in health and disease on human health. *Meditsinskiy sovet*. 2017; 1: 155-9 (in Russian)
4. Feng Q., Chen W.D., Wang Y.D. Gut Microbiota: An Integral Moderator in Health and Disease. *Front. Microbiol*. 2018; 9: 151.
5. Messaoudi M., Violle N., Bisson J.F., Desor D., Javelot H., Rougeot C. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*. 2011; 2: 256-61.
6. Spychala M.S., Venna V.R., Jandzinski M., Doran S.J., Durgan D.J., Ganesh B.P. et al. Age-related changes in the gut microbiota influence systemic inflammation and stroke outcome. *Ann. Neurol*. 2018; 84: 23-36.
7. Kashtanova D.A., Tkacheva O.N., Boitsov S.A. Gut Microbiota and cardiovascular risk factors. Part 2. Gut microbiota and obesity. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2015; 14 (5): 83-6. (in Russian)
8. Minemura M., Shimizu Y. Gut microbiota and liver diseases. *World J. Gastroenterol*. 2015; 21: 1691-1702.
9. Tkacheva O.N., Kashtanova D.A., Boitsov S.A. Gut Microbiota and cardiovascular risk factors. Part 3. Lipid profile, carbohydrate metabolism and gut microbiota. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2015; 14 (6): 83-6. (in Russian)
10. Kuznetsova E.E., Gorokhova V.G., Bogorodskaya S.L. Gut microbiota. Role in the development of various pathologies. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61 (10): 723-6. (in Russian)
11. Choi J., Hur T.Y., Hong Y. Influence of Altered Gut Microbiota Composition on Aging and Aging-Related Diseases. *J. Lifestyle Med*. 2018; 8: 1-7.
12. Sochocka M., Donskow-Lysoniewska K., Diniz B.S., Kurpas D., Brzozowska E., Leszek J. The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease-a Critical Review. *Mol. Neurobiol*. 2018; 56: 1841-51.
13. Sirotko M.L. Changes and characteristics of demographic ageing of the population. *Nauka i innovatsii v meditsine*. 2018; 4 (12): 68-72. (in Russian)
14. Aitbaev K.A., Murataliev T.M. Manipulations with intestinal microflora as a new paradigm for diagnosis, therapy and prevention

- of cardiovascular diseases (literature Review). *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta*. 2015; 15 (7): 10-29. (in Russian)
15. Bulgakova S.V., Boboshko T.N., Zakharova N.O., Nikolaeva A.V., Treneva E.V. Sarcopenia and metabolic syndrome in geriatrics. *Sbornik: Clinical and fundamental aspects of gerontology*. Kotelnikov G.P., Bulgakova S.V., eds. Samara: Samarskiy gosudarstvennyi meditsinskiy universitet. 2017: 103-7. (in Russian)
 16. Hu X., Wang T., Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. *Sci. China Life Sci.* 2016; 59: 1006-23.
 17. Volobuev A.N., Romanchuk P.I., Bulgakova S.V. Neural Network "brain-microbiota": regulation of "visceral" brain and accumulation of cognitive memory. *Bulleten' nauki i praktiki*. 2019; 5 (2): 33-52. (in Russian)
 18. Sjögren K., Engdahl C., Henning P., Lerner U.H., Tremaroli V., Lagerquist M.K., Bäckhed F., Ohlsson C. The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J. Bone Miner. Res.* 2012; 27: 1357-67.
 19. Hernandez C.J., Guss J.D., Luna M. et al. Links Between the Microbiome and Bone. *J. Bone Miner. Res.* 2016; 31: 1638-46.
 20. Steves C.J., Bird S., Williams F.M., Spector T.D. The Microbiome and Musculoskeletal Conditions of Aging: A Review of Evidence for Impact and Potential Therapeutics. *J. Bone Miner. Res.* 2016; 31: 261-9.
 21. Ticinesi A., Lauretani F., Milani C., Nouvenne A., Tana C., Del Rio D. et al. Aging Gut Microbiota at the Cross-Road between Nutrition, Physical Frailty, and Sarcopenia: Is There a Gut-Muscle Axis? *Nutrients*. 2017; 9 (12): 1303.
 22. Gomez-Arango L.F., Barrett H.L., McIntyre H.D., Callaway L.K., Morrison M., Dekker Nitert M. Increased Systolic and Diastolic Blood Pressure Is Associated With Altered Gut Microbiota Composition and Butyrate Production in Early Pregnancy. *Hypertension*. 2016; 68: 974-81.
 23. Qi Y., Aranda J.M., Rodriguez V., Raizada M.K., Pepine C.J. Impact of antibiotics on arterial blood pressure in a patient with resistant hypertension - A case report. *Int. J. Cardiol.* 2015; 201: 157-8.
 24. Pluznick J.L. Microbial Short-Chain Fatty Acids and Blood Pressure Regulation. *Curr. Hypertens. Rep.* 2017; 19: 25.
 25. Xu R., Wang Q. Towards understanding brain-gut-microbiome connections in Alzheimer's disease. *BMC Syst. Biol.* 2016; 10 Suppl. 3: 63.
 26. Vogt N.M., Kerby R.L., Dill-McFarland K.A., Harding S.J., Merluzzi A.P., Johnson S.C. et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 2017; 135-7.
 27. Hu X., Wang T., Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. *Sci. China Life Sci.* 2016; 59: 1006-23.
 28. Köhler C.A., Maes M., Slyepchenko A., Berk M., Solmi M., Lanctôt K.L., Carvalho A.F. The Gut-Brain Axis, Including the Microbiome, Leaky Gut and Bacterial Translocation: Mechanisms and Pathophysiological Role in Alzheimer's Disease. *Curr. Pharm. Des.* 2016; 22: 6152-66.
 29. Fung T.C., Olson C.A., Hsiao E.Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat. Neurosci.* 2017; 20: 145-55.
 30. Bronzuoli M.R., Iacomino A., Steardo L., Scuderi C. Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease. *J. Inflamm. Res.* 2016; 9: 199-208.
 31. Diaz Heijtz R., Wang S., Anuar F., Qian Y., Björkholm B., Samuelsson A., Hibberd M.L., Forsberg H., Pettersson S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108: 3047-52.
 32. Gareau M.G., Wine E., Rodrigues D.M., Cho J.H., Whary M.T., Philpott D.J. et al. Bacterial infection causes stress induced memory dysfunction in mice. *Gut*. 2011; 60: 307-17.
 33. Harach T., Marungruang N., Duthilleul N., Cheatham V., Mc Coy K. D., Frisoni G. et al. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci. Rep.* 2017; 7: 41802.
 34. Bourassa M.W., Alim I., Bultman S.J., Ratan R.R. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? *Neurosci. Lett.* 2016; 625: 56-63.
 35. Govindarajan N., Agis-Balboa R.C., Walter J., Sananbenesi F., Fischer A. Sodium butyrate improves memory function in an Alzheimer's disease mouse model when administered at an advanced stage of disease progression. *J. Alzheimers Dis.* 2011; 26: 187-97.
 36. Nguyen T., Fujimura Y., Mimura I., Fujii Y., Nguyen N.L., Arakawa K., Morita H. Cultivable butyrate-producing bacteria of elderly Japanese diagnosed with Alzheimer's disease. *J. Microbiol.* 2018; 56: 760-71.
 37. Fox M., Knapp L.A., Andrews P.W., Fincher C.L. Hygiene and the world distribution of Alzheimer's disease: Epidemiological evidence for a relationship between microbial environment and age-adjusted disease burden. *Evol. Med. Public. Health.* 2013; 2013: 173-86.
 38. Kobayashi Y., Sugahara H., Shimada K. Therapeutic potential of Bifidobacterium breve strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 2017; 7: 13510.
 39. Yan J., Herzog J.W., Tsang K., Brennan C.A., Bower M.A., Garrett W.S. et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016; 113: E7554-63.
 40. Britton R.A., Irwin R., Quach D., Schaefer L., Zhang J., Lee T. et al. Probiotic *L. reuteri* treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model. *J. Cell Physiol.* 2014; 229: 1822-30.
 41. Parvaneh K., Ebrahimi M., Sabran M.R., Karimi G., Ng Min Hwei A., Abdul-Majeed S. et al. Probiotics (*Bifidobacterium longum*) Increase Bone Mass Density and Upregulate Sparc and Bmp-2 Genes in Rats with Bone Loss Resulting from Ovariectomy. *Biomed Res. Int.* 2015; 2015: 897639.
 42. Weaver C.M. Diet, gut microbiome, and bone health. *Curr Osteoporos Rep* 2015; 13: 125-30.
 43. Roberfroid M.B., Cumps J., Devogelaer J.P. Dietary chicory inulin increases whole-body bone mineral density in growing male rats. *J. Nutr.* 2002; 132: 3599-3602.
 44. Zafar T.A., Weaver C.M., Zhao Y., Martin B.R., Wastney M.E. Nondigestible oligosaccharides increase calcium absorption and suppress bone resorption in ovariectomized rats. *J. Nutr.* 2004; 134: 399-402.
 45. Slevin M.M., Allsopp P.J., Magee P.J., Bonham M.P., Naughton V.R., Strain J.J. et al. Supplementation with calcium and short-chain fructo-oligosaccharides affects markers of bone turnover but not bone mineral density in postmenopausal women. *J. Nutr.* 2014; 144: 297-304.
 46. Zhang J., Lu Y., Wang Y., Ren X., Han J. The impact of the intestinal microbiome on bone health. *Intractable Rare Dis. Res.* 2018; Aug; 7(3):148-55.
 47. Lin R., Liu W., Piao M., Zhu H. A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism. *Amino Acids.* 2017; 49: 2083-90.
 48. den Besten G., van Eunen K., Groen A.K., Venema K., Reijngoud D.J., Bakker B.M. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid Res.* 2013; 54: 2325-40.
 49. Walsh M.E., Bhattacharya A., Sataranatarajan K. The histone deacetylase inhibitor butyrate improves metabolism and reduces muscle atrophy during aging. *Aging Cell.* 2015; 14: 957-70.
 50. Ryu D., Mouchiroud L., Andreux P.A. Urolithin A induces mitophagy and prolongs lifespan in *C. elegans* and increases muscle function in rodents. *Nat. Med.* 2016; 22: 879-88.
 51. Tang W.H., Kitai T., Hazen S.L. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ. Res.* 2017; 120: 1183-96.
 52. Bindels L.B., Beck R., Schakman O., Martin J.C., De Backer F., Sohet F.M. et al. Restoring specific lactobacilli levels decreases inflammation and muscle atrophy markers in an acute leukemia mouse model. *PLoS One.* 2012; 7: e37971.
 53. Buigues C., Fernández-Garrido J., Pruijboom L., Hoogland A.J., Navarro-Martínez R., Martínez-Martínez M. et al. Effect of a Prebiotic Formulation on Frailty Syndrome: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17.
 54. Jie Z., Xia H., Zhong S.L., Feng Q., Li S., Liang S. et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat. Commun.* 2017; 8: 845.

55. Yin J., Liao S.X., He Y., Wang S., Xia G.H., Liu F.T. et al. Dysbiosis of Gut Microbiota With Reduced Trimethylamine-N-Oxide Level in Patients With Large-Artery Atherosclerotic Stroke or Transient Ischemic Attack. *J. Am. Heart Assoc.* 2015; 4 (11): e002699.
56. Gregory J.C., Buffa J.A., Org E., Wang Z., Levison B.S., Zhu W. et al. Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation. *J. Biol. Chem.* 2015; 290: 5647-60.
57. Bäckhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101: 15718-23.
58. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B., Fu X. et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1575-84.
59. Lam V., Su J., Hsu A., Gross G.J., Salzman N.H., Baker J.E. et al. Intestinal Microbial Metabolites Are Linked to Severity of Myocardial Infarction in Rats. *PLoS One.* 2016; 11: e0160840.
60. Gan X.T., Ettinger G., Huang C.X., Burton J.P., Haist J.V., Rajapurohitam V. et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circ. Heart Fail.* 2014; 7: 491-9.

Поступила 05.03.19
Принята к печати 28.03.19

Уважаемые читатели!

На сайте Научной Электронной Библиотеки
www.elibrary.ru можно подписаться на электронную версию
нашего журнала и других журналов издательства «Медицина» на 2019 год.

Архив журналов Издательства «Медицина»
находится в открытом (бесплатном) доступе на сайтах
Научной электронной библиотеки **www.elibrary.ru**
и Киберленинки **www.cyberleninka.ru**