

Фокус на микробиоту кишечника при возраст-ассоциированных изменениях организма

Е. В. Агафонова^{1,2}

¹ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, Москва

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

РЕЗЮМЕ

Старение – это физиологический запрограммированный процесс. И основная парадигма медицины будущего – сохранение здоровья и функциональности в борьбе с возраст-ассоциированными заболеваниями как причины преждевременного старения. Но с какими иволютивными изменениями можно ассоциировать микробиоту кишечника? Ведь стареют не бактериальные клетки, а меняется бактериальный состав в связи с сопутствующими заболеваниями. Поэтому важно отследить, какие изменения микробиота кишечника претерпевает с возрастом на примере распространенных геронтологических синдромов, таких как изменения во врожденном иммунитете, саркопения и когнитивные нарушения. Есть культуральные и биологические методы исследования, которые демонстрируют отличия микробиоты кишечника пожилых и молодых людей. Однако невозможно определить хронологический возрастной порог, после которого состав микробиоты начинает меняться, скорее, эти изменения происходят постепенно. Таким образом, для ученых до сих пор открытым остается вопрос, какие физиологические процессы связаны с изменениями в микробиоте и потерей здоровья. Это позволит установить, может ли микробиота быть целью для диагностики состояния здоровья при старении и какие мероприятия по регулированию состава и функции микробиоты возможны для сохранения активного долголетия. В данной статье представлена обзорная информация последних данных по микробиоте и иволютивным изменениям.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кишечная микробиота, старение, здоровое долголетие, микробиом, возраст-ассоциированные изменения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Focus on gut microbiota in age-associated body changes

E. V. Agafonova^{1,2}

¹United Hospital and Polyclinic of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

²Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

Aging is a physiologically programmed process. And the main paradigm of medicine of the future is the preservation of health and functionality in the fight against age-associated diseases as a cause of premature aging. But with what involutive changes can the gut microbiota be associated? After all, it is not bacterial cells that age, but the bacterial composition changes in connection with concomitant diseases. Therefore, it is important to track what changes the gut microbiota undergoes with age using the example of common gerontological syndromes such as changes in innate immunity, sarcopenia and cognitive impairment. There are cultural and biological research methods that demonstrate differences in the gut microbiota of the elderly and young people. However, it is impossible to determine the chronological age threshold, after which the composition of the microbiota begins to change, rather, these changes occur gradually. Thus, the question remains open for scientists, which physiological processes are associated with changes in the microbiota and loss of health. This will make it possible to establish whether the microbiota can be a target for diagnosing the health status during aging and what measures to regulate the composition and function of the microbiota are possible to maintain active longevity. This article will provide an overview of the latest data on microbiota and involutive changes.

KEY WORDS: gut microbiota, aging, healthy longevity, microbiome, age-related changes.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflicts of interest.

Введение

Микробиота кишечника человека состоит из 10^{14} бактерий, вирусов, грибов, простейших и архей с генофондом в 150 раз большим, чем у хозяина, и весом от 175 г до 1,5 кг [1, 2, 3]. Она находится в симбиозе с организмом, в результате чего индивидуальные экологические и генетические факторы человека формируют ее состав. В свою очередь, и микробиота влияет на физиологические процессы организма [4]. У здоровых людей микробиом кишечника обычно включает от 1100 до 2000 таксонов бактерий, большинство из которых невозможно культивировать с помощью традиционных микробиологических методов [5]. Появление в последнее время метагеномных подходов, основанных на секвенировании гена *16S* рПНК [6] расширили изучения микробного состава [7] и смогли выявить изменения фекальной микробиоты, связанные с различными заболеваниями [8, 9]. Текущие достижения полногеномного секвенирования позволили провести крупномасштабный анализ всего

бактериального сообщества человека – микробиома [10, 11]. По оценкам, у человека насчитывается около 100 триллионов бактерий, что в 10 раз больше, чем клеток [12]. Таким образом, эукариотический геном человека дополняется прокариотическим геномом микробов [13]. Эти знания существенно изменяют парадигму медицины, в которой отношение к микробам рассматривается не только как к потенциальному источнику инфекционных заболеваний, а как к новому органу, находящемуся в симбиозе с организмом [13].

Состав микробиоты при рождении и в течение жизни

Состав кишечной микробиоты обычно формируется в раннем детстве в зависимости от географических факторов, типа родов, грудного вскармливания, возраста отлучения от груди, воздействия антибиотиков и режима питания [14, 15].

У новорожденных детей, рожденных естественным путем или с помощью кесарева сечения, наблюдаются отличия биоценоза. Так, у первых во флоре преобладают разновидности *Lactobacillus* влагалища женщины, а у вторых флора больше представлена стафилококками как основными представителями микробиоты кожи [14]. К трем годам формируется зрелая микробиота кишечника, которая остается относительно стабильной на протяжении всей жизни, несмотря на изменения образа жизни, острые заболевания и лечение антибиотиками [16]. Тем не менее она реагирует на диету и состояние здоровья человека [17], как эпигеном реагирует на различные сигналы окружающей среды. Фактически кишечная микробиота взаимодействует с эпигеномом за счет сигнальных путей и их медиаторов. Например, ось «кишечник – мозг» соединяет микробиом кишечника с центральной нервной системой через нейроны, гормоны или цитокины [18].

В 2009 году учеными методом секвенирования гена *16S* РНК было проведено исследование микробиоты различных областей (анальная, полость рта, нос, наружный слуховой проход, волосистая часть головы и кожа) у девяти здоровых взрослых. В ходе исследования обнаружили, что четыре типа бактерий (*Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes*) присутствуют во всех средах. При том что каждая среда обитания, в зависимости от зоны тела, имела свой уникальный бактериальный состав [19].

Здоровая микробиота кишечника взрослого человека состоит из бактерий, принадлежащих к 10 типам, тогда как *Bacteroidetes* и *Firmicutes* составляют 99 % всех видов [20]. Как правило, средняя относительная численность *Bacteroidetes* обратно пропорциональна численности *Firmicutes*, и наоборот. Фактически же присутствует ярко выраженная индивидуальная изменчивость. И как показывает функциональная метагеномика, существуют ряд бактериальных генов, которые отличают людей, несмотря на заметные межиндивидуальные различия в профиле микробиоты кишечника [21]. Этот «функциональный основной микробиом» в совокупности обеспечивает разными таксонами бактерий, что указывает на то, что разные виды могут функционально заменять друг друга. В связи с этим основной микробиом, вероятно, состоит из набора определенных таксонов. В исследовании образцов фекалий, собранных в разных странах на нескольких континентах, содержались три различных микробных метагеномных кластера, обозначенных как энтеротипы [22]. Эти энтеротипы характеризуются наиболее многочисленными родами семейств *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* и *Ruminococcaceae*. Первые два относятся к типу *Bacteroidetes*, а последний – к *Firmicutes*. Энтеротипы не коррелируют с такими характеристиками, как индекс массы тела, пол и даже возраст, что подразумевает универсальность энтеротипов [22]. В отдельном филогенетическом исследовании была обнаружена основная микробиота, общая для четырех разных возрастных групп: молодых (22–48), пожилых (65–75), старых (99–104) и долгожителей (105–109) [23]. Эта основная микробиота

включала семейства *Bacteroidaceae*, *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*, последние два из которых относятся к *Firmicutes*. Таким образом, большинство возрастных групп, возможно, обладают общей основной функцией микробиома, которая обеспечивает стабильность и многочисленность представителей. Если это так, то для здорового старения важным является состав функционального ядра микробиоты кишечника.

Стабильность микробиома в течение жизни

Взаимодействие диеты, микробиоты и здоровья следует рассматривать, учитывая эпигенетическое влияние изменений образа жизни, которые сопровождают старение [24].

Микробное разнообразие используется как мера здорового микробиома. Основная микробиота – это те таксоны, которые присутствуют у подавляющего большинства субъектов в заметных пропорциях, и, таким образом, любая потеря этих таксонов определяет низкое разнообразие [24]. Снижение микробного разнообразия коррелирует со старческим бессилием и такими заболеваниями, как ожирение, воспалительные заболевания кишечника, рак и диабет 2 типа [24].

Образ жизни, и особенно диета, играют большую роль в процессах старения кишечника, поскольку с возрастом возникает риск недоедания, что приводит к сокращению количества продуктов, к примеру, содержащих клетчатку [25] и, как следствие, к снижению разнообразия микробиоты [26]. Риск недоедания также связан с увеличением субпопуляций *Clostridiales*, которая еще больше влияет на здоровье в старости, чем потеря разнообразия микробиоты кишечника [26].

В проведенном исследовании когорты ELDERMET в Ирландии наблюдали различия в профилях микробиоты пожилых людей, связанные с влиянием внешних факторов, таких как диета, физические упражнения, прием лекарств и их сочетание [25]. На этом основании были выявлены закономерности фенотипов и внешних факторов и идентифицированы четыре профиля микробиоты, связанные с биологическими фенотипами [24]. Эти субпопуляции микробиоты были определены как основная, сокращенная по разнообразию, связанная с длительным пребыванием в учреждениях интернатного типа и возрастом. Профиль микробиоты отдельного человека мог состоять из одного или нескольких подпрофилей, а также ряда индивидуальных видов и штаммов [27]. К примеру, пожилые люди, находящиеся в учреждениях интернатного типа, имеют определенную популяцию бактерий, которые связывают с повышенной болезненностью [28]. Однако поскольку некоторые изменения, связанные с возрастом, могут увеличить разнообразие микробиома, оценка разнообразия или стабильности может быть менее полезна для мониторинга, чем филогенетический состав микробиоты [25].

Изменения микробиоты кишечника, связанные с возрастом

Одним из продуктивных подходов оценки роли микробиоты кишечника в старении человека является изучение биологического значения этих изменений с возрастом.

Таблица 1

Обзор основных эффектов влияния здоровой микробиоты кишечника на физиологические процессы

Эффекты	Медиаторы / механизмы	Клетки-мишени, системы
Подавление хронического воспаления, модуляция «воспаление – старение»	Понижающая регуляция интерлейкина-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10, опухоль, фактор некроза-α	Нейтрофилы, активированные лимфоциты, натуральные клетки-киллеры
Усиление антиоксидантной защиты	Полифенолы, эллагитаннины, комплекс витаминов группы В	Все клетки хозяина
Профилактика инсулинорезистентности	Короткоцепочечные жирные кислоты, конъюгированная линолевая кислота, кишечные пептиды	Адиipoциты, миоциты
Функция поддержания кишечного барьера	Пониженное всасывание липополисахаридов и провоспалительных бактериальных эндотоксинов	Нейтрофилы, активированные лимфоциты, натуральные клетки-киллеры
Улучшение метаболизма ксенобиотиков и детоксикации	Снижение абсорбции ксенобиотиков, усиленная деградация в кишечнике	Все клетки хозяина
Модуляция экспрессии генов	Бутират, другие продукты метаболизма бактерий	Скелетная мышца, центральная нервная система, иммунная клетка

Поперечные исследования образцов фекалий людей в разных возрастных группах предполагают изменения в составе и разнообразии кишечной микробиоты, что согласуется с результатами продольного исследования [29]. В целом микробиота кишечника пожилых людей становится более разнообразной и изменчивой с возрастом [29]. Например, три семейства бактерий в основной микробиоте, упомянутые в предыдущем разделе, становятся менее многочисленными в старших возрастных группах, в то время как другие виды становятся более многочисленными [23]. Однако изменения в составе и разнообразии были связаны с биологическим или функциональным возрастом, а не с хронологическим возрастом. В качестве индикаторов биологического возраста использовались различные меры возрастных дегенераций [30]. Данные результатов исследований показывают, что с увеличением биологического возраста общее разнообразие кишечной микробиоты уменьшается, в то время как появляются некоторые таксоны микробов, связанные с нездоровым старением. Таким образом, изменения в микробиоте кишечника с возрастом необходимо оценивать с учетом биологических или функциональных показателей [31].

По обобщенным данным, наиболее важными критериями для оценки микробиоты кишечника являются: уменьшение разнообразия, снижение представленности таксонов с метаболической активностью, способствующей укреплению здоровья, распространение *Anaerotruncus*, *Desulfovibrio*, *Coprobacillus*, грамотрицательных условно патогенных микроорганизмов [24, 32, 33, 34]. Такие особенности микробиома кишечника пожилых людей позволяют предположить его участие в процессе старения по средствам механизмов, представленных в таблице 1 [29].

Фактически здоровая микробиота кишечника может модулировать функцию иммунных клеток, метаболический баланс, чувствительность к инсулину и экспрессию генов с помощью медиаторов, включая короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), антиоксиданты и провоспалительные цитокины [35, 36]. Питание может играть ключевую роль в этом процессе [37], поскольку большинство медиаторов,

синтезируемых кишечными бактериями, получают из пищи. Таким образом, микробиота может быть посредником между питанием и фенотипом старения.

Интересно, что исследования, оценивающие состав фекальной микробиоты здоровых долгожителей и пожилых людей, показали, что состав их основной микробиоты разнообразен и представлен такими таксонами, как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eggerthella*, *Anaerotruncus*, *Bilophila*, *Akkermansia* и *Butyrivibrio* с полезной метаболической активностью [23, 38, 39]. К примеру, продукция короткоцепочечных жирных кислот (SCFA), которые связаны со многими процессами, перечисленными в таблице 1, включая чувствительность к инсулину, модуляцию воспаления и стимулирование анаболизма [40, 41]. Таким образом, эти бактерии были предложены в качестве микробных биомаркеров здорового, активного старения [41].

Воспаление и старение

Микробиота кишечника взаимодействует с хозяином посредством биомолекул и эпигенетических механизмов. Нарушение этих коммуникаций может приводить к иммунному ответу и хроническому воспалению как причине многих возрастных дегенеративных патологий и нездоровому старению [42].



Рисунок 1.

Старение сопровождается множеством клинических проблем, включая базальное провоспалительное состояние, которое связано с микробиотой пожилых

людей и повышает восприимчивость к заболеваниям. Исследования с участием пожилых людей показывают, что микробный состав кишечника коррелирует с диетой, местом проживания и базальным уровнем воспаления. Существует связь между микробиотой и такими возрастными проблемами, как физическая слабость, колит, ассоциированный *Clostridium difficile*, вульвовагинальная атрофия, колоректальная карцинома и атеросклероз (рис. 1) [43].

В свою очередь, старение сопровождается множественными изменениями пищеварительного тракта: нарушением зубного ряда и функции слюны, снижением моторики, что может повысить восприимчивость к инфекционным заболеваниям и изменению микробиоты [44].

Термин «воспаление – старение» был создан для описания провоспалительной среды, характерной для пожилых людей [45], у которых отмечается высокая концентрация белков острой фазы и провоспалительных цитокинов, что приводит к нарушению иммунного ответа и регуляции воспаления [46].

В исследованиях на животных было показано, что микробиота и микробиом участвуют в формировании врожденной и адаптивной иммунной системы, уравновешивая про- и противовоспалительные реакции [47]. Toll-подобные рецепторы (TLR), распознающие микробные агенты, инициируют воспалительную реакцию и защищают стенки кишечника от повреждения [48]. Кроме того, продукты бактериальной ферментации, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (например, бутират), обладают противовоспалительными свойствами [49]. Некоторые штаммы *Clostridium* в кишечнике также проявляют противовоспалительные свойства за счет индукции противовоспалительного цитокина IL-10 и регуляторных Т-лимфоцитов CD4 [50].

Есть исследования, сообщающие, что кишечная микробиота играет роль в развитии рака толстой кишки [51]. Геномный анализ микробиоты карцином и аденом толстой кишки показывает увеличение количества видов *Fusobacterium* в сравнении с образцами незлокачественных тканей [52]. В исследовании, сравнивающем фекальную микробиоту пациентов с раком толстой кишки и здоровых, было отмечено уменьшение количества бактерий, продуцирующих бутират, и увеличение числа условно патогенных микроорганизмов [49]. Предполагается, что эти изменения вносят вклад в провоспалительный фон, который может способствовать онкогенезу.

Воспаление патогенетически значимо в развитии атеросклероза и нейродегенерации. И микробиота также может играть роль при сердечно-сосудистых заболеваниях за счет производства триметиламин-N-оксида (ТМАО), проатеросклеротического метаболита фосфатидилхолина в кишечнике. В когорте из 4007 пациентов со средним возрастом 63 года более высокие исходные уровни ТМАО в плазме расценивали как предиктор сердечно-сосудистых рисков [53].

Для установления причинно-следственных связей между микробиотой кишечника и здоровым старением, в исследованиях на мышках было показано, что совместное

содержание стерильных мышей со старыми мышами увеличивало провоспалительные цитокины в крови стерильных мышей, в то время как при совместном содержании с молодыми мышами, такого не наблюдалось [54].

Таким образом, приведенные исследования показывают, что микробиота через иммунную систему хозяина может вызывать хронические заболевания и модулировать процессы старения [55].

Факторы, влияющие на микробиоту

Диета

В настоящее время географическое положение [56] и диета [57] являются основными факторами окружающей среды, объясняющими индивидуальные различия в составе здоровой микробиоты кишечника. В Голландии метагеномный анализ образцов фекалий 1135 взрослых выявил значительную корреляцию между 60 параметрами питания и индивидуальной вариативностью микробиома [58]. Резкое изменение питания в сторону высокобелкового рациона связывали с низким микробным разнообразием; повышением бактерий толерантных к желчным кислотам, таких как *Bacteroides*, *Alistipes* и *Bilophila*, и снижением количества бактерий, способных метаболизировать полисахариды растительного происхождения, таких как *Roseburia*, *Eubacterium* и *Ruminococcus* [59]. И наоборот, веганские диеты характеризуются увеличением *Prevotella* и высоким микробным разнообразием [58].

Между тем диеты с высоким содержанием жиров неблагоприятно влияют на микробиоту кишечника. Эти диеты обычно способствуют снижению *Bacteroidetes* и чрезмерному росту *Firmicutes*, включая условно патогенные микроорганизмы. Эти изменения повышают проницаемость слизистой оболочки кишечника и способствуют развитию системного воспаления, субклинической активации иммунной системы и изменению метаболизма в сторону инсулинорезистентности [60]. В этом контексте измерение соотношения *Bacteroides* и *Prevotella* было предложено в качестве биомаркера здорового и активного старения [61].

Несколько исследований продемонстрировали, что средиземноморская диета полезна для микробиоты кишечника, способствует биоразнообразию, увеличению числа *Prevotella* и уменьшению условно патогенных микроорганизмов [62].

Физическая активность

Неадекватное питание и недостаточная физическая активность являются основными причинами первичной саркопении у пожилых людей. Состав микробиоты кишечника, с одной стороны, сильно зависит от этих факторов, с другой – может влиять на физиологию организма, модулируя системное воспаление, анаболизм, чувствительность к инсулину и выработку энергии. Бактериальный метаболизм питательных веществ теоретически влияет на функциональность клеток скелетных мышц, продуцируя медиаторы, управляющие системными эффектами [63].

Таблица 2
Сравнение традиционных и современных (индустриальных) микробиот

Параметр	Традиционная микробиота	Современная микробиота	Рекомендации
Диета	С низким содержанием жира, сахара, с высоким содержанием клетчатки Низкое содержание соли (низкое соотношение Na и K) Низкое соотношение полиненасыщенных жирных кислот ($n = 6$ к $n = 3$; 3:1)	С высоким содержанием жиров, сахара, с низким содержанием клетчатки Высокое содержание соли (высокое соотношение Na и K) Высокое соотношение полиненасыщенных жирных кислот ($n = 6$ к $n = 3$; 10:1)	(Cordain et al., 2005; De Filippo et al., 2010; Sonnenburg and Sonnenburg, 2019; Sonnenburg and Sonnenburg, 2019; Vangay et al., 2018; Yatsunenko et al., 2012)
Разнообразие	Высокое микробное богатство и биоразнообразие	Низкое микробное богатство и биоразнообразие	(De Filippo et al., 2010; Moeller, 2017; Sonnenburg and Sonnenburg, 2019; Sonnenburg and Sonnenburg, 2019; Vangay et al., 2018; Yatsunenko et al., 2012)
Функции	Увеличение количества деструкторов волокон и производителей SCFA	Повышенное количество деструкторов слизи и штаммов, устойчивых к антибиотикам	De Filippo et al., 2010; Sonnenburg and Sonnenburg, 2019; Vangay et al., 2018
Состав	Более высокая численность <i>Prevotella</i> , снижение количества <i>Bacteroides</i> Значительное присутствие (30% таксонов) <i>Prevotellaceae</i> , <i>Spirochaetaceae</i> и <i>Succinivibrionaceae</i>	Более высокая численность <i>A. muciniphila</i> , увеличение <i>Bacteroides</i> Низкое присутствие (3% таксонов) <i>Prevotellaceae</i> , <i>Spirochaetaceae</i> и <i>Succinivibrionaceae</i>	De Filippo et al., 2010; Fragiadakis et al., 2019; Schnorr et al., 2014; Vangay et al., 2018; Fragiadakis et al., 2019; Schnorr et al., 2014
Гибкость	Сезонная динамика	Нет сезонной динамики	(Fragiadakis et al., 2019; Schnorr et al., 2014)
Заболеваемость	Низкая заболеваемость неинфекционными хроническими заболеваниями	Высокая заболеваемость неинфекционными хроническими заболеваниями	Cordain et al., 2005; Moeller, 2017; Schnorr et al., 2014; Sonnenburg and Sonnenburg, 2019

В исследованиях образцов фекалий взрослых женщин, ведущих активный образ жизни, по сравнению с женщинами, ведущими малоподвижный образ жизни, ученые наблюдали увеличение количества некоторых видов бактерий, способствующих укреплению здоровья, таких как *Akkermansia*, *Faecalibacterium* и *Roseburia* [64]. Эти результаты подтвердили более ранние исследования, в которых сравнили состав микробиома кишечника профессиональных спортсменов-регбистов с малоподвижными группами [65]. У спортсменов наблюдались более высокие биоразнообразие микробиома и большая представленность 22 различных таксонов, включая *Akkermansia*, чем в контрольной группе. Представленность этих таксонов также коррелировала с потреблением белка с пищей [64], что также подтверждает влияние рациона питания на формирование состава кишечной микробиоты.

Кроме того, помимо разницы в составе микробиома кишечника профессиональных регбистов, также наблюдались девиации в фекальном метаболоме. Фактически спортсмены показали более высокое представительство бактерий, продуцирующих SCFA, и бактериальных генов, участвующих в метаболизме углеводов и аминокислот, чем в контрольной группе, что привело к более высоким концентрациям ацетата, бутирата и пропионата в кале [66]. Ключевая роль продуцентов *Prevotella*, *Akkermansia* и SCFA была также подтверждена анализами, проведенными на микробиоте соревнующихся велосипедистов [67].

Среда обитания

Среда обитания, в которой мы находимся, может оказывать значительное влияние на качество жизни и состав кишечной микробиоты [68]. К примеру, у госпитализированных пожилых людей наблюдалось заметное сокращение группы *Bacteroides* – *Prevotella* и увеличение количества

энтеробактерий по сравнению со здоровыми пожилыми добровольцами, проживающими в домашних условиях [69].

Понимание важности среды обитания было продемонстрировано в результате исследований микробиоты кишечника охотников-сборщиков в Танзании [70], у которых были выявлены выраженное бактериальное разнообразие, активность метаболических процессов и сезонная видовая изменчивость по сравнению с популяциями, проживающими в промышленно развитых районах. Сезонное питание во время дождей включало сложные полисахариды (богатые клетчаткой клубни и баобабы) и мясо в сухой сезон [71]. Суммированные данные различия между традиционной микробиотой (то есть сельскими жителями) и индустриальной микробиотой представлены в таблице 2 [72].

Генетические факторы

Генотип хозяина также может оказывать косвенное влияние на состав микробиома через генетически детерминированную диету, к примеру у лиц с непереносимостью лактозы будет изменяться численность *Bifidobacterium* [73]. Кроме того, эпигенетические механизмы (например, метилирование ДНК, модификация гистонов) могут играть роль в передаче детям поведения, приобретенного родителями в результате неблагоприятного воздействия внешних факторов (стресса, токсинов, избыточного или недостаточного питания, ожирения, диабета [74].

Исследования на близнецах и родственниках первой степени родства выявили существенную роль генетики в модуляции состава кишечной микробиоты с несколькими наследственными таксонами [75]. Однако имеются исследования, утверждающие, что генетика хозяина играет лишь второстепенную роль в определении микробиомного состава и основными факторами влияния

Таблица 3

Обзор основных микробных метаболитов, действующих как питательные или метаболические / физиологические модуляторы

Вещество	Вовлеченные бактериальные таксоны	Возможное воздействие на мышцы
Folate	<i>Bifidobacteria lactobacilli</i>	Биосинтез аминокислот Синтез, метилирование и восстановление ДНК
Riboflavin (Vitamin B)	<i>Bacillus subtilis, Escherichia coli, Bifidobacteria</i>	Улучшение окислительно-восстановительных реакций и выработки энергии, повышенная работоспособность
Vitamin B ₁₂	<i>Propionibacteria, Lactobacillus reuteri</i>	Сохранение силы за счет предотвращения окислительного стресса, вызванного гомоцистеином, и повреждением эндотелия
Glycine betaine	<i>Escherichia coli, Klebsiella</i>	Стимуляция анаболизма и пролиферации клеток путем синтеза IGF-1
Tryptophan	Несколько видов бактерий	Стимуляция анаболизма и пролиферации клеток путем синтеза IGF-1
Короткоцепочечные жирные кислоты	<i>Faecalibacterium, Butyricimonas Succinivibrio, Pseudosuccinivibrio</i>	Повышение чувствительности к инсулину, модуляция воспаления, содействие митохондриальному биогенезу и производству энергии
Уролитины	Несколько видов бактерий вовлечены (не полностью идентифицировано)	Сохранение биогенеза и активности митохондрий скелетных мышечных клеток, стимулирование мышечного анаболизма

являются окружающей среды, диета и образ жизни [76]. К примеру, исследование с участием 1046 здоровых израильтян обнаружило, что диета и образ жизни ответственны за более чем 20 % вариации в β -разнообразии нашего микробиома [76]. Те же исследователи также оценили генетическое влияние на таксоны кишечного микробиома у 2252 близнецов [75] и обнаружили, что средняя наследуемость составляет всего 2 % [76]. Эти данные предполагают, что терапевтические вмешательства, направленные на изменение микробиома, могут проводиться в различных популяциях независимо от их генетического фона.

Микробиота кишечника и ее системные эффекты на примере скелетных мышц

Микробиоту кишечника определяют как преобразователь сигналов питательных веществ [77]. Фактически, в зависимости от питания, она способна продуцировать медиаторы, влияющие на метаболический баланс, чувствительность к инсулину и воспаление.

Это неудивительно, если учесть, сколько питательных веществ метаболизируется или продуцируется микробиотой (табл. 3) [78].

Некоторые соединения, продуцируемые или модифицированные микробиотой кишечника, могут попадать в системный кровоток и оказывать системные эффекты (табл. 3). Например, здоровая микробиота кишечника способна вырабатывать значительное количество фолиевой кислоты и витамина B [78], что способствует улучшению анаболических реакций и предотвращает окислительный стресс, вызванный гипергомоцистеинемией и повреждением эндотелия [79]. Более того, микробиота кишечника способна синтезировать некоторые аминокислоты, такие как триптофан, который является субстратом для анаболизма мышечных белков [80]. Триптофан может также стимулировать путь IGF-1 / p70s6k / mTор в мышечных клетках, способствуя экспрессии генов, участвующих в миофибрилярном синтезе [81].

Значимые микробные метаболиты – это короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), способствующие, после

абсорбции слизистой оболочкой, системному высвобождению инсулиноподобного фактора (IGF-1) [82]. IGF-1 – это хорошо известный анаболический гормон, который играет важную роль в модуляции воспалительной реакции [83] и может представлять собой ключевой элемент системного воздействия на микробиоту кишечника. SCFA, продуцируемые такими бактериями, как *Faecalibacterium*, *Succinivibrio* и *Butyricimonas*, могут проникать в системный кровоток и абсорбироваться клетками скелетных мышц, где действуют как лиганды для рецепторов свободных жирных кислот 2 и 3 (FFAR-2 и FFAR-3) [84]. Эти рецепторы играют ключевую роль в метаболизме глюкозы и повышении чувствительности к инсулину [85]. Более того, SCFA активируют рецептор NAD-зависимой деацетилазы sirtuin-1 (SIRT1), который является модулятором митохондриального биогенеза [86]. Интересно, что экспрессия митохондриальных белков положительно коррелирует с численностью продуцентов SCFA в кишечнике, что свидетельствует о четкой связи микробиоты и функций митохондрий [87]. Участвующие митохондриальные белки могут определять окислительно-восстановительный баланс и контроль активации воспалительного каскада [88]. Низкое представительство продуцентов SCFA в микробиоте кишечника связывают с усилением субклинического хронического воспаления и анаболической резистентности [89]. Среди SCFA наиболее интересным медиатором является бутират, который оказывает противовоспалительные эффекты при воспалительных заболеваниях кишечника [90].

Еще одним примером того, как микробиота кишечника метаболизирует питательные вещества, являются эллагинитины, которые представляют собой класс полифенолов, содержащихся в орехах, гранатах, ежевике, малине, клубнике. В толстом кишечнике они метаболизируются с образованием более мелких фенольных структур, известных как уролитины [91]. Одним из наиболее важных является уролитин A (Uro-A), который недавно был описан как блокатор возрастных митохондриальных дисфункций у *C. elegans* [92].

Выводы

Развитие современной медицины, высокий уровень квалифицированной медицинской помощи, улучшение уровня жизни и питания значительно увеличили продолжительность жизни человека. Старение – сложный многофакторный процесс, который на данный момент связывают с девятью признаками [93]: геномная нестабильность, истощение теломер, эпигенетические изменения, потеря протеостаза, нарушение чувствительности к питательным веществам, митохондриальная дисфункция, клеточное старение, истощение стволовых клеток и нарушение межклеточной коммуникации. Все эти признаки связаны с метаболическими нарушениями [93], которые у пожилых людей зависят от физической и умственной активности [94].

Основными факторами, приводящими к формированию возрастной слабости, являются нейродегенерация, сердечно-сосудистые заболевания, саркопения, дислипидемия, инсулинорезистентность, недоедание, хроническое воспаление и гормональная дисрегуляция, включая гипогонадизм и гиповитаминоз D [95].

Интересно, что большинство из этих признаков и факторов связаны с изменениями в составе кишечной микробиоты, что однозначно подтверждает влияние микробного состава на процессы старения.

Однако до сих пор остается открытым вопрос: как физиологический процесс старения влияет на микробиоту [96].

Безусловно, эта область изучения значительно расширилась за последние годы, однако все еще существуют серьезные пробелы в понимании функциональных взаимодействий между микробным сообществом и человеком, особенно в пожилом возрасте. Например, какие основные факторы негативно влияют на разнообразие и функции кишечной микробиоты? Какие специфические маркеры микробиома долголетия? Какие терапевтические вмешательства в микробиоту кишечника будут более эффективными и безопасными для пожилых людей? Какую терапию следует рекомендовать при конкретной патологии? [97]

Список литературы / References

- Poulain M, Pes GM, Gransland C, et al. Identification of a geographic area characterized by extreme longevity in the Sardinia island: the AKEA study. *Exp Gerontol*. 2004; 39: 1423–1429.
- Santoro A, Pini E, Scurti M, et al. Combating inflammaging through a Mediterranean whole diet approach: The NU-AGE project's conceptual framework and design. *Mech Ageing Dev*. 2014; 136–137: 3–13.
- Pamer EG. Fecal microbiota transplantation: effectiveness, complexities, and geriatric concerns. *Mucosal Immunol*. 2014; 7: 210–214.
- Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 994–1002.
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013; 368: 407–415.
- Lawley TJ, Clare S, Walker AW, et al. Targeted restoration of the intestinal microbiota with a simple, defined bacteriotherapy resolves relapsing *Clostridium difficile* disease in mice. *PLoS Pathog*. 2012; 8: e1002995.
- Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2013; 21: 450–458.
- Hummelen R, Macklaim JM, Bisanz JE, et al. Vaginal microbiome and epithelial gene array in postmenopausal women with moderate to severe dryness. *PLoS One*. 2011; 6: e26602.
- Petricevic L, Unger FM, Viernstein H, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008; 141: 54–57.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007; 449: 804–810.
- Petrosino JF, Highlander S, Luna RA, et al. Metagenomic pyrosequencing and microbial identification. *Clin Chem*. 2009; 55: 856–866.
- Luckey TD. Introduction to intestinal microecology. *Am J Clin Nutr*. 1972; 25: 1292–1294.
- Sleator RD. The human superorganism – of microbes and men. *Med Hypotheses*. 2010; 74: 214–215.
- Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107: 11971–11975.
- Duranli S., Lugli G.A., Mancabelli L., Armanini F., Turroni F., et al. Maternal inheritance of bifidobacterial communities and bifidophages in infants through vertical transmission. *Microbiome*. 2017; 5: 66.
- The Human Microbiome Project Consortium Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486: 207–214.
- Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012; 488: 178–184.
- Westfall S., Lomis N., Kahouli I., Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci*. 2017; 74: 3769–3787.
- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009; 326: 1694–1697.
- The Human Microbiome Project Consortium Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486: 207–214.
- Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012; 489: 220–230.
- Arumugam M, Roes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473: 174–180.
- Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, Severgnini M, Ostan R, Turroni S, Consolandi C, Quercia S, Scurti M, Monti D, Capri M, Brigidi P, Candela M. Gut Microbiota and Extreme Longevity. *Curr Biol*. 2016; 26: 1480–1485.
- Jeffery I.B., Lynch D.B., O'Toole P.W. Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons. *ISME J*. 2016; 10: 170–182.
- Claesson M.J., *Nature* 488, 178–184 (2012).
- Flint H.J., Scott K.P., Louis P., Duncan S.H. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 9, 577–589 (2012).
- Claesson M.J. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108 (suppl. 1), 4586–4591 (2011).
- Rampelli S., et al., *Aging* 5, 902–912 (2013). 10. A. Santoro et al., *Mech. Ageing Dev*. 136–137, 3–13.
- Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, et al., Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 (Suppl 1): 4586–4591.
- Kim S, Jazwinski SM. Quantitative measures of healthy aging and biological age. *Healthy Aging Res*. 2015; 4.
- Maffei VJ, Kim S, Blanchard Et, Luo M, Jazwinski SM, Taylor CM, Welsh DA. Biological Aging and the Human Gut Microbiota. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017; 72: 1474–1482.
- Milani C., Ticinesi A., Gerritsen J., Nouvenne A., et al. Gut microbiota composition and *Clostridium difficile* infection in hospitalized elderly individuals: A metagenomics study. *Sci. Rep*. 2016; 6: 25945.
- Ticinesi A., Milani C., Lauretani F., Nouvenne A., Mancabelli L., et al. Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients. *Sci. Rep*. 2017; 7: 11102.
- Arbolea S., Watkins C., Stanton C., Ross R.P. Gut bifidobacteria populations in human health and aging. *Front. Microbiol*. 2016; 7: 1204.
- Sonnenburg J.L., Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016; 535: 56–64.
- Schroeder B.O., Backhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat. Med*. 2016; 22: 1079–1089.
- Salazar N., Valdés-Varela L., Gonzalez S., Guemonde M., De Los Reyes-Gavilan C.G. Nutrition and gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes*. 2017; 8: 82–97.
- Biagi E., Nylund L., Candela M., Ostan R., Bucci L., Pini E., Nikkila J., Monti D., Satokari R., Franceschi C., et al. Through ageing, and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS ONE*. 2010; 5: e10667.
- Rampelli S., Candela M., Turroni S., Biagi E., Collino S., Franceschi C., O'Toole P.W., Brigidi P. Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing. *Aging*. 2013; 5: 902–912.
- Den Besten G., Lange K., Havinga R., van Dijk T.H., Gerding A., van Eunen K., Muller M., Groen A.K., Hoiveld G.J., Bakker B.M., et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2013; 305: G900–G910.
- Den Besten G., van Eunen K., Groen A.K., Venema K., et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid Res*. 2013; 54: 2325–2340.
- Sangkuy Kim, S. Michal Jazwinski. The gut microbiota and healthy aging. *J. Gerontology*. 2018; 64 (6): 513–520.
- Keller JM, Surawicz CM. *Clostridium difficile* infection in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2014; 30:79–93. 16. Yoshikawa T. Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 931–933.
- Biagi E, Candela M, Fairweather-Tait S, et al. Aging of the human metaorganism: The microbial counterpart. *Age (Dordr)* 2012; 34: 247–267.
- Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 908: 244–254.
- Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13: 875–887.
- Chu H, Mazmanian SK. Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbial symbiosis. *Nat Immunol*. 2013; 14: 668–675.
- Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004; 118: 229–241.

49. Brestoff JR, Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat Immunol*. 2013; 14: 676–684.
50. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*.
51. Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe*. 2014; 15: 317–328.
52. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, et al. Genomic analysis identifies association of Fusobacterium with colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012; 22: 292–298.
53. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1575–1584.
54. Thevaranjan N, Puchta A, Schulz C, Naidoo A, Szamosi JC, Verschoor CP, Loukov D, Schenck LP, Jury J, Foley KP, et al. Age-associated microbial dysbiosis promotes intestinal permeability, systemic inflammation, and macrophage dysfunction. *Cell Host Microbe*. 2017; 21 (4): 455–466. E4.
55. Heidi J. Zapata, M.D., Ph.D and Vincent J. Quagliarello, M.D. The Microbiota and Microbiome Aging: Potential Implications in Health and Age-related Diseases. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Apr; 63 4): 776–781. DOI: 10.1111/jgs.13310.
56. Yatsunenko T, Rey F.E., Manary M.J., Trehan I., Dominguez-Bello M.G., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Baldassano R.N., Anokhin A.P., et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012; 486: 222–227.
57. Milani C., Ferrario C., Turroni F., Duranti S., Mangifesta M., van Sinderen D., Ventura M. The human gut microbiota and its interactive connections to diet. *J. Hum. Nutr. Diet*. 2016; 29: 539–546.
58. Zhenakova A., Kurilshikov A., Bonder M.J., Tigchelaar E.F., Schirmer M., Vatanen T., Murgic Z., Vich Vila A., Falony G., Vieira-Silva S., et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*. 2016; 352: 565–569.
59. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., Ling A.V., Devlin A.S., Varma Y., Fischbach M.A., et al. Diet rapidly and reproducibly alters the gut microbiota. *Nature*. 2014; 505: 559–563.
60. Murphy E.A., Velazquez K.T., Herbert K.M. Influence of high-fat diet on gut microbiota: A driving force for chronic disease risk. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2015; 18: 515–520.
61. Gorvitovskaia A., Holmes S.P., Huse S.M. Interpreting Prevotella and Bacteroides as biomarkers of diet and lifestyle. *Microbiome*. 2016; 4: 15.
62. De Filippis F., Pellegrini L., Vannini L., Jeffery I.B., La Storia A., Laghi L., Serrazanetti D.I., Di Cagno R., Ferrocino I., Lazzi C., et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolism. *Gut*. 2016; 65: 1812–1821.
63. Ticinesi A., Lauretani F., Milani C., Nouvenne A., Tana C., Del Rio D., Maggio M., Ventura M., Meschi T. Aging Gut Microbiota at the Cross-Road between Nutrition, Physical Frailty, and Sarcopenia: Is There a Gut–Muscle Axis? *J Nutrients*. 2017 Dec; 9 (12): 1303.
64. Bressa C., Ballén-Andrino M., Pérez-Santiago J., González-Soltero R., Pérez M., Montalvo-Lominchar M.G., Maté-Munoz J.L., Dominguez R., Moreno D., Larrosa M. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS ONE*. 2017; 12: e0171352.
65. Clarke S.F., Murphy E.F., O'Sullivan O., Lucey A.J., Humphreys M., Hogan A., Hayes P., O'Reilly M., Jeffery I.B., Wood-Martin R., et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*. 2014; 63: 1913–1920.
66. Barton W., Penney N.C., Cronin O., Garcia-Perez I., Molloy M.G., Holmes E., Shanahan F., Cotter P.D., O'Sullivan O. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*. 2017. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313627.
67. Petersen L.M., Bautista E.J., Nguyen H., Hanson B.M., Chen L., Lek S.H., Sodergren E., Weinstock G.M. Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists. *Microbiome*. 2017; 5: 98.
68. Mueller S., Saunier K., Hanisch C., Norin E., Alm L., Midtvedt T., Cresci A., Silvi S., Orpianesi C., Verdenelli M.C., Clavel T., Koebernick C., Zunft H.J.F., Doré J., Blaut M. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study. *Appl. Environ. Microbiol*. 2006; 72: 1027–1033.
69. Bartosch S., Fite A., Macfarlane G.T., McMurdo M.E.T. Characterization of bacterial communities in feces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using real-time PCR and effects of antibiotic treatment on the fecal microbiota. *Appl. Environ. Microbiol*. 2004; 70: 3575–3581.
70. Fragiadakis G.K., Smits S.A., Sonnenburg E.D., Van Treuren W., Reid G., Knight R., Manjuran A., Chagalucha J., Dominguez-Bello M.G., Leach J., Sonnenburg J.L. Links between environment, diet, and the hunter-gatherer microbiome. *Gut Microbes*. 2019; 10: 216–227.
71. Smits S.A., Leach J., Sonnenburg E.D., Gonzalez C.G., Lichtman J.S., Reid G., Knight R., Manjuran A., Chagalucha J., Elias J.E., Dominguez-Bello M.G., Sonnenburg J.L. Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania. *Science*. 2017; 357: 802–805.
72. Moeller A.H. The shrinking human gut microbiome. *Curr. Opin. Microbiol*. 2017; 38: 30–35.
73. Bonder M.J., Kurilshikov A., Tigchelaar E.F., Murgic Z., Imhann F., et al. The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nat. Genet*. 2016; 48: 1407–1412.
74. Barrès R., Zierath J.R. The role of diet and exercise in the transgenerational epigenetic landscape of T2DM. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2016; 12: 441–451.
75. Goodrich J.K., Davenport E.R., Beaumont M., Jackson M.A., Knight R., Ober C., Spector T.D., Bell J.T., Clark A.G., Ley R.E. Genetic determinants of the gut microbiome in UK twins. *Cell Host Microbe*. 2016; 19: 731–743.
76. Rothschild D., Weissbrod O., Barkan E., Kurilshikov A., Korem T., et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*. 2018; 555: 210–215.
77. Shanahan F., van Sinderen D., O'Toole P.W., Stanton C. Feeding the microbiota: Transduction of nutrient signals for the host. *Gut*. 2017; 66: 1709–1717.
78. LeBlanc J.G., Milani C., de Giori G.S., Sesma F., van Sinderen D., Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: A gut microbiota perspective. *Curr. Opin. Biotechnol*. 2013; 24: 160–168.
79. Kuo H.K., Liao K.C., Leveille S.G., Bean J.F., Yen C.J., Chen J.H., Yu Y.H., Tai T.Y. Relationship of homocysteine levels to quadriceps strength, gait speed, and late-life disability in older adults. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2007; 62: 434–439.
80. 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: 2083–2090.
81. Dukes A., Davis C., El Refaey M., Upadhyay S., Mork S., Arounleut P., Johnson M.H., Hill W.D., Isales C.M., Hamrick M.W. The aromatic amino acid tryptophan stimulates skeletal muscle IGF1/p70S6k/mTOR signaling in vivo and the expression of myogenic genes in vitro. *Nutrition*. 2015; 31: 1018–1024.
82. Yan J., Herzog J.W., Tsang K., Brennan C.A., Bower M.A., Garrett W.S., Sartor B.R., Aliprantis A.O., Charles J.F. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016; 113: E7554–E7563.
83. Maggio M., De Vita F., Lauretani F., Butti V., Bondi G., Cattabiani C., Nouvenne A., Meschi T., Dall'Aglio E., Ceda G.P. IGF-1, the cross road of the nutritional, inflammatory and hormonal pathways to frailty. *Nutrients*. 2013; 5: 4184–4205.
84. Den Besten G., Lange K., Havinga R., van Dijk T.H., Gerding A., van Eunen K., Muller M., Groen A.K., Hoiveld G.J., Bakker B.M., et al. Gut-derived short-chain fatty acids are avidly assimilated into host carbohydrates and lipids. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2013; 305: G900–G910.
85. Kimura I., Inoue D., Hirano K., Tsujimoto G. The SCFA receptor GPR43 and energy metabolism. *Front. Endocrinol*. 2014; 5: 85.
86. Radak Z., Chung H.Y., Koltai E., Taylor A.W., Goto S. Exercise, oxidative stress and oremis. *Ageing Res. Rev*. 2008; 7: 34–42.
87. Mottawea W., Chiang C.K., Muhlbauer M., Starr A.E., Butcher J., Abujamel T., Deek S.A., Brandel A., Zhou H., Shokralla S., et al. Altered intestinal microbiota-host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat. Commun*. 2016; 7: 13419.
88. Clark A., Mach N. The crosstalk between the gut microbiota and mitochondria during exercise. *Front. Physiol*. 2017; 8: 319.
89. Vaiserman A.M., Koliada A.K., Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res. Rev*. 2017; 35: 36–45.
90. Leonel A.J., Alvarez-Leite J.I. Butyrate: Implications for intestinal function. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2012; 15: 474–479.
91. Del Rio D., Rodriguez-Mateos A., Spencer J.P., Tognolini M., Borges G., Crozier A. Dietary (poly)phenolics in human health: Structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxid. Redox Signal*. 2013; 18: 1818–1892.
92. Ryu D., Mouchiroud L., Andreux P.A., Katsyuba E., Moullan N., Nicolet-Dit-Félix A.A., Williams E.G., Jha P., Lo Sasso G., Huzard D., et al. Urolithin A induces mitophagy and prolongs lifespan in *C. elegans* and increases muscle function in rodents. *Nat. Med*. 2016; 22: 879–888.
93. López-Otin C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153: 1194.
94. Finkel T., Holbrook N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000; 408: 239–247.
95. Ticinesi A., Tana C., Nouvenne A., Prati B., Lauretani F., Meschi T. Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. *J Clin Interv Aging*. 2018; 13: 1497–1511.
96. Bischoff S.C. Microbiota and aging. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2016; 19: 26–30.
97. Comana V., and Vodnara DK. Gut microbiota and old age: Modulating factors and interventions for healthy longevity. *J Exp Gerontol*. 2020 Nov; 141: 111095.

Статья поступила / Received 24.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021
Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторе

Агафонова Елена Владимировна, к.м.н., врач-дерматовенеролог^{1,2}

¹ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, Москва

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

Для переписки: E-mail:evagafonova777@gmail.com

About author

Agafonova Elena V., PhD, dermatovenerologist, doctor of the first qualification category^{1,2}

¹United Hospital and Polyclinic of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

²Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

For correspondence: E-mail:evagafonova777@gmail.com

Для цитирования: Агафонова Е.В. Фокус на микробиоту кишечника при возраст-ассоциированных изменениях организма. *Медицинский алфавит*. 2021; (9): 44–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-44-51>

For citation: Agafonova E.V. Focus on gut microbiota in age-associated body changes. *Medical alphabet*. 2021; (9): 44–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-44-51>