

Изменения кишечной микрофлоры, ассоциированные с возрастом и образом жизни

Егшатын Л.В.^{1*}, Ткачева О.Н.¹, Кафарская Л.И.², Шкопоров А.Н.², Тяхт А.В.³

¹ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(директор – д.м.н., профессор Бойцов С.А.)

²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ректор – д.м.н., профессор Камкин А.Г.)

³ФГБУН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» Федеральное
медико-биологическое агентство России
(директор – академик РАН Сергиенко В.И.)

В статье представлен обзор современной литературы, обобщающий экспериментальные и клинические данные о роли микрофлоры кишечника и ее изменениях, ассоциированных с возрастом и образом жизни. В норме микрофлора кишечника выполняет ряд важных функций: участвует в энергетическом метаболизме, обеспечивает формирование и поддержание местной иммунной системы слизистых оболочек, является источником некоторых витаминов, регулирует обратное всасывание в кишечнике желчных кислот, половых гормонов, холестерина, участвует в водно-солевом обмене и т.д. Микрофлора кишечника является своеобразным индикатором состояния макроорганизма, реагируя на возрастные, физиологические, диетические, климато-географические факторы изменением качественного и количественного состава. Все эти изменения влияют на развитие хронического вялотекущего воспаления, окислительного стресса, метаболических нарушений, которые связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и развитием фенотипа старения в клинической практике. Очевидно, что поддержание гомеостаза и нормального обмена веществ невозможно без восстановления разнообразия нормальных ассоциаций микроорганизмов кишечника.

Ключевые слова: микробиота кишечника, 16S rPHK, метаболическая эндотоксемия, инсулинорезистентность, ожирение.

The changes of gut microbiota associated with age and lifestyle

Egshatyan L.V.^{1*}, Tkacheva O.N.¹, Kafarskaya L.I.², Shkoporov A.N.², Tyakht A.V.³

¹National Research Center for Preventive Medicine; Petroverigskiy lane, 10/3, Moscow, Russian Federation, 101000

²The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; Ostrovityanova St., 1, Moscow, Russian Federation 117997

³Research Institute for Physico-Chemical Medicine, Ministry of Public Health of Russian Federation; Malaya Pirogovskaya St., 1a, Moscow, Russian Federation, 119435

The article provides an overview of the current literature summarizing experimental and clinical data on the role of intestinal microbiota and its changes associated with age and lifestyle. The normal intestinal microbiota performs several important functions: involved in energy metabolism, provides formation and maintenance of local mucosal immune system, is the source of some vitamins, regulates the reabsorption of bile acids in the intestine, sex hormones, cholesterol, participates in the water-electrolyte balance, and etc. Intestinal microbiota is an indicator of host status in response to age, physiological, dietary, climatic and geographical factors, changes in the qualitative and quantitative composition. All these changes affect the development of chronic low grade inflammation, oxidative stress, metabolic abnormalities that are associated with an increased risk of cardiovascular disease and the development of the phenotype of aging in clinical practice. Obviously, maintaining normal homeostasis and optimal metabolism is impossible without restoration of normal intestinal microbial associations.

Keywords: gut microbiota, 16S rRNA, metabolic endotoxemia, insulin resistance, obesity.

*Автор для переписки/Correspondence author – lilit.egshatyan@yandex.ru

DOI: 10.14341/OMET201523-9

Введение

Совокупность симбиотических микроорганизмов, колонизирующих различные биотопы тела у здоровых людей, называется нормаль-

ной микрофлорой (микробиотой). Наибольшей плотностью и совокупной биомассой, а также большим значением для физиологии обладает микробиота кишечника (МК).

Установлено, что в просвете желудочно-кишечного тракта у здорового человека обитает более 10^{14} бактериальных клеток, что на порядок превосходит общее число клеток человеческого организма [1]. Содержание симбиотических микроорганизмов неодинаково в различных отделах ЖКТ и варьирует от 10^2 – 10^3 колониеобразующих единиц в грамме содержимого (КОЕ/г) в желудке до 10^{12} – 10^{13} КОЕ/г в дистальных отделах толстой кишки.

В последние годы научный интерес к МК переживает необычайный всплеск, что связано с появлением новой генерации некультуральных (молекулярно-генетических, микроскопических, биохимических и др.) методов определения качественного и количественного состава микробиоты. Наиболее значимыми среди этих методов являются методы метагеномного анализа, основанные на высокопроизводительном секвенировании библиотек тотальной геномной ДНК, выделенной из исследуемых образцов («shotgun metagenomics») или библиотек фрагментов генов рибосомальных РНК, амплифицированных на матрице тотальной геномной ДНК с использованием полимеразной цепной реакции («rDNA metagenomics») [2, 3].

Гены рибосомальных РНК являются консервативными генетическими детерминантами, присутствующими и постоянно функционирующими в геномах представителей всех трех доменов клеточных форм жизни – бактерий, археев и эукариот. Высокий уровень консерватизма этих генов между видами внутри каждого из трех доменов связан прежде всего с эссенциальной для клетки функцией их продуктов – молекул рибосомальных РНК, являющихся основными структурно-функциональными компонентами рибосомы. Ключевая роль рРНК в биосинтезе белка в клетке препятствует накоплению мутаций в генах рРНК и способствует консервации их нуклеотидных последовательностей в ходе эволюции. В состав бактериального генома может входить несколько идентичных или высокогомологичных копий рибосомального оперона *rrn*, транскрибирующегося с образованием пре-рРНК, которая затем расщепляется с образованием 16S рРНК, входящей в состав малой субъединицы рибосомы, а также 23S и 5S рРНК, образующих большую субъединицу рибосомы. Ген 16S рРНК в геномах различных видов бактерий имеет длину около 1500 пар нуклеотидов (п.н.) и характеризуется наличием консервативных участков, нуклеотидная последовательность которых высокогомологична у разных таксонов бактерий, и вариабельных участков (доменов), обозначаемых как V1-V9 и различающихся по своей первичной структуре между видами бактерий. Подобная структура гена 16S рРНК сделала его удобной мишенью для исследований в области таксономии и эволюции бактерий [4, 5], и за последние 30 лет были накоплены большие базы данных последовательностей генов 16S рРНК всех известных видов бактерий и археев.

В настоящее время ген 16S рРНК используется для идентификации микроорганизмов как в научных исследованиях (в том числе при анализе микробиоты кишечника с использованием метагеномного подхода), так и в рутинной клинико-лабораторной бактериологической практике.

Роль и состав микрофлоры кишечника

Желудочно-кишечный тракт новорожденного является стерильным, бактерии начинают поступать в кишечник ребенка после рождения с пищей и в ходе контактов с окружающими его людьми и объектами [6]. Становление МК в ходе роста и развития организма ребенка носит прогрессивный и стадийный характер [6]. Начиная с возраста 2,5 года МК практически полностью повторяет по составу микробиоту взрослых, а окончательно формируется в конце пубертатного возраста [7]. Сформированный микробиоценоз кишечника здорового взрослого человека отличается высокой стабильностью в течение жизни и сложным составом. Общая численность видов, встречающихся в составе МК, превышает 1000, в то время как в микробиоте индивидуального человека обнаруживается более 160 видов бактерий, присутствующих в значимых концентрациях [8].

Несмотря на существование более или менее консервативной части микробиоты – «ядра» [9], видовое разнообразие МК в человеческих популяциях очень велико и зависит от возраста, состояния здоровья, диеты, применения антибиотиков, климато-географических особенностей и многих других факторов [10]. Количественное соотношение бактерий различных видов и межвидовые симбиотические и антибиотические взаимоотношения в МК играют важную роль в поддержании здоровья человека.

Накопленный к настоящему моменту объем данных указывает на важную роль МК в функционировании макроорганизма. С учетом большой суммарной биомассы клеток, входящих в состав МК бактерий (до 1 кг), большого числа генов в совокупном метагеноме МК (более чем 100 раз больше генов, чем в геноме человека), высокой метаболической активности бактериальных клеток и эссенциальной роли нормальной МК в поддержании здоровья человека некоторые авторы обозначают МК как «забытый орган» (forgotten organ).

Согласно современным представлениям, в число значимых и наиболее охарактеризованных функций МК входит:

- обеспечение защиты ЖКТ от колонизации патогенными, условно-патогенными микроорганизмами (посредством прямого межмикробного антагонизма, конкуренции за питательные вещества и сайты прикрепления к эпителию) [11];
- стимуляция созревания местной иммунной системы кишечника (GALT) в онтогенезе и поддержание «тонуса» лимфоидных образований кишки на протяжении всей жизни (состояние «физиологического воспаления» в лимфоидных тканях ЖКТ) [12];
- участие в энергетическом обмене, расщеплении неферментируемых человеком пищевых поли- и олигосахаридов с высвобождением дополнительного резерва энергии, пригодной для усвоения организмом человека, продукция масляной кислоты, являющейся важным энергетическим субстратом для кишечных эпителиоцитов [13];
- участие в процессах нейроэндокринной регуляции функции слизистой оболочки кишечника [14], ре-

DOI: 10.14341/OMET201523-9

- гуляция кишечной моторики, стимуляция активной перистальтики [15];
- продукция конъюгированных изомеров линолевой кислоты [16] и деконъюгация желчных кислот [17], участие в электролитном обмене, в процессах детоксикации ксенобиотиков [18];
 - продукция короткоцепочечных жирных кислот (уксусной, пропионовой, масляной, молочной и др.), являющихся конечными продуктами метаболизма бактерий МК и обеспечивающих поддержание слабощелочной среды в просвете кишечника [13, 19];
 - продукция ряда витаминов (К, В₁₂, В₂, фолиевой кислоты, биотина, пантотеновой кислоты) [20].

По всей видимости, перечень функций МК не исчерпывается представленным списком и будет расширяться по мере накопления новых данных. Исследования последних лет указывают на большую роль МК в физиологических и патологических процессах не только на уровне ЖКТ, но и в масштабе всего организма человека [21].

Исследования последнего десятилетия, проведенные с использованием метагеномного подхода, показали, что у здоровых взрослых до 90% численного состава МК приходится на бактерии филумов *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [9].

Филум *Firmicutes*, объединяющий в основном грамположительные строго анаэробные бактерии, представлен в МК преимущественно тремя классами: *Clostridia*, *Erysipelotrichia* и *Negativicutes*, а также в меньшей степени классом *Bacilli*. Наиболее многочисленными представителями этого филума в составе МК являются роды *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Blautia*, *Dorea*, *Roseburia*, *Coprococcus*, *Clostridium* (класс *Clostridia*), *Turicibacter*, *Catenibacterium* (класс *Erysipelotrichia*), *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* (класс *Bacilli*), а также *Veilonella*, *Megamonas*, *Dialister* и *Phascolarctos bacterium* (класс *Negativicutes*).

Филум *Bacteroidetes* – это группа анаэробных грамотрицательных бактерий, включающая три основных класса: *Bacteroidia*, *Flavobacteria* и *Sphingobacteria*. В микробиоценозе кишечника человека присутствует лишь класс *Bacteroidia*, представленный множеством родов, среди которых наиболее часто выявляемыми являются *Bacteroides*, *Prevotella*, *Barnesiella*, *Alistipes*, *Odoribacter* и *Parabacteroides*.

Другие таксономические группы бактерий, присутствующие в составе МК здорового взрослого человека, включают филум *Actinobacteria* (роды *Bifidobacterium*, *Collinsella*), *Proteobacteria* (роды *Escherichia*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Desulfovibrio*) и некоторые другие филумы, формирующие минорный и вариабельный сегмент микробиоты.

Согласно недавно сформулированной и достаточно спорной гипотезе, состав МК в популяции людей можно описать не как непрерывное распределение всевозможных вариантов, а как некоторое конечное число (в исходной работе описано три) дискретных и устойчивых типов видового состава МК, так называемых «энтеротипов» [22]. Каждый энтеротип определяется характерным набором и соотношением доминирующих и минорных видов микроорганизмов. Так, маркер-

ным признаком первого энтеротипа является высокая концентрация бактерий рода *Bacteroides*, второго – бактерий рода *Prevotella*, характерным же признаком третьего энтеротипа является присутствие в составе МК повышенного числа бактерий рода *Ruminococcus*. Выводы основаны на изучении кишечной флоры пациентов из Дании, Франции, Италии, Испании, Японии и США с помощью метагеномного анализа образцов кала. В этих исследованиях выявлено, что энтеротип не зависел от индекса массы тела (ИМТ), возраста, пола и национальности человека. В данном исследовании не выявлена корреляция между ИМТ, соотношением филумов *Firmicutes/Bacteroidetes* и принадлежностью к одному из трех энтеротипов. Энтеротипы могут отражать подверженность организма к различным заболеваниям (ожирение, язвенная болезнь желудка, сахарный диабет 2 типа и т. д.).

Так, энтеротип I отличается активностью микроорганизмов в отношении разложения углеводов, способствует синтезу витаминов С, В₂, В₅ и Н (В₇). Бактерии рода *Prevotella*, уровень которых повышен у людей с энтеротипом II, синтезируют В₁ и фолиевую кислоту, также в процессе жизнедеятельности они способны разрушать защитный слизистый покров, что, вероятно, предрасполагает к дефектам слизистой кишечника. Бактерии рода *Ruminococcus*, высокие уровни которых характерны для энтеротипа III, наоборот, улучшают всасывание углеводов и повышают уровень сахара в крови, способны расщеплять целлюлозу [22].

Несмотря на свою лаконичность, теория энтеротипов в последнее время подвергается критике. В частности, указывается, что более уместным было бы название «фекотипы» (поскольку энтеротип определяется на основании анализа состава кала, а состав активной части микробиоты значительно варьирует между разными отделами ЖКТ человека) [23]. Дополнительно ряд исследований оспаривает дискретность энтеротипов, показывая, что при изменении методов биоинформатического анализа и выборки образцов видно, что распределение всевозможных конфигураций микробного состава МК носит скорее непрерывный, градиентный характер [24].

Изменения кишечной микрофлоры, ассоциированные с возрастом

Считается, что МК является относительно стабильным на протяжении всей взрослой жизни, однако недавние исследования показали, что в пожилом возрасте происходят количественные изменения, а именно отмечается уменьшение количества таких родов бактерий, как *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и *Lactobacillus*.

Если в составе микрофлоры кишечника взрослого организма содержится 4–5 видов рода *Bifidobacterium*, в пожилом возрасте встречается лишь один доминирующий вид этого рода: *Bifidobacterium adolescentis*, либо *Bifidobacterium angulatum* и *Bifidobacterium longum* [25, 26]. Одним из объяснений снижения *Bifidobacterium* у пожилых людей является снижение их адгезии из-за изменения химического состава и структуры слизистой оболочки толстой кишки [27]. Выявлено, что наблюдаемые с возрастом изменения приводят к низкому

разнообразию и изменению соотношений бактерий на уровне видов рода *Bacteroides* [25, 28]. С возрастом наблюдается увеличение количества факультативных анаэробов, что также подчеркивает различия кишечной микрофлоры у взрослого и пожилого организма [25, 29, 30].

Исследования показали, что МК способствует экстракции дополнительной энергии путем бактериальной ферментации углеводов пищи до моносахаридов и короткоцепочечных жирных кислот [21]. У новорожденного ребенка короткоцепочечные жирные кислоты в толстой кишке практически отсутствуют. Их количество достигает «взрослых» значений только к 2 годам жизни [31], а уменьшение наблюдается у пожилых, что частично ассоциировано с низким потреблением пищевых волокон [32].

Mariat et al. провели сравнительную оценку соотношений бактерий *Firmicutes/Bacteroidetes* в трех возрастных группах людей. Было выявлено, что МК существенно различается у детей и взрослых, также у взрослых и пожилых [33]. Данные об изменении состава МК с возрастом несколько противоречивы, что связано с недостаточным количеством исследований.

Изменения кишечной микрофлоры, ассоциированные с образом жизни

МК характеризуется определенным стабильным составом, который называется ядром [34]. Однако, несмотря на это, МК является своеобразным индикатором макроорганизма, реагируя на физиологические, диетические, климато-географические факторы изменением качественного и количественного состава [35].

Так, у людей из разных регионов обнаружены довольно четкие отличия в микробном составе. Например, у европейских детей доминируют бактерии филума *Firmicutes*, а разнообразие микробиоты существенно ниже, чем у африканцев, у которых преобладают микроорганизмы рода *Prevotella* [36].

Изменения состава МК наблюдали в своем исследовании Ley et al., когда проанализировали корреляции между ИМТ и МК. Выявлено, что при ожирении доля бактерий филума *Bacteroidetes* снижается, а доля бактерий филума *Firmicutes*, наоборот, увеличивается [37]. Такие же данные получены Turnbaugh et al. [38] при исследовании состава МК как у людей, так и у мышей [39].

Zhang и соавт. показали, что количество бактерий семейства *Prevotellaceae*, относящегося к филуму *Bacteroidetes*, значительно снижается при ожирении. По Zhang et al., соотношение представителей филумов *Firmicutes* и *Bacteroidetes* в составе МК динамически отражает характеристику веса человека — при увеличении количества *Bacteroidetes* человек с ожирением худеет. В своем исследовании он доказал, что правильный образ жизни нормализует МК и способствует поддержанию нормального веса [40].

Тем не менее, стоит отметить, что вышеупомянутые изменения микрофлоры кишечника человека при ожирении найдены не всеми исследователями. Ряд исследований не подтвердил наличие таких ассоциаций и, наоборот, выявил противоположные [41] или вовсе

не обнаружил связь между МК и массой тела [42]. Однако было выявлено диетозависимое снижение бутират-продуцирующих бактерий филума *Firmicutes* при уменьшении содержания углеводов в пище [43].

В исследовании Jumpertz et al. показано, что даже трехдневное увеличение потребляемых калорий (от 2400—3400 ккал/сут) приводит к изменениям МК: наблюдается 20%-ное увеличение количества *Firmicutes* и соответствующее уменьшение *Bacteroidetes* [42].

Достоверно известно, что диета влияет на здоровье человека. При анализе МК взрослых, у которых в рационе доминируют продукты, богатые растительной клетчаткой (больше фруктов, овощей и меньше мяса), выявлено большое разнообразие состава. Выявлено, что у них доминируют представители рода *Prevotella* по отношению к роду *Bacteroides* [44].

В литературе описаны исследования среди разных когорт людей — детей [45], пожилых [46] и взрослых [47], и во всех группах выявлены дието-ассоциированные изменения МК.

В исследовании Gummesson A. et al. показано, что при уменьшении разнообразия МК повышается кишечная проницаемость, которая связана с висцеральным ожирением у здоровых женщин [48].

Связь между разнообразием видов МК и ожирением также выявлена в работах Emmanuelle Le Chatelie et al. и Aurélie Cotillard et al. [49, 50]. В исследовании Emmanuelle Le Chatelie et al. [49] было включено 123 пациента без ожирения и 169 — с ожирением. В ходе исследования выяснилось, что «бедная микрофлора» встречалась у 23% пациентов, и она отличалась от «богатой микрофлоры» всего несколькими видами бактерий. Пациенты с «бедной микрофлорой» имели избыточный вес, дислипидемию, инсулинорезистентность, признаки хронического вялотекущего воспаления. Кроме того, они быстрее набирали вес, чем пациенты с «богатой микрофлорой».

В исследовании Aurélie Cotillard et al. [50] было включено 49 пациентов, у 11 был диагностирован избыточный вес, а у 38 — ожирение. Встречаемость «бедной микрофлоры» составила 40%. Всем пациентам была рекомендована диетотерапия, направленная на обогащение МК. Выявлено, что по мере увеличения разнообразия МК вес участников снижался.

В другой работе выявлено, что сокращение калорийности пищи и нормальный микробный состав кишечника ведет к увеличению продолжительности жизни индивидуума [51].

Эндотоксинемия как результат изменения кишечной микрофлоры

Липополисахариды (ЛПС) — один из компонентов клеточной стенки грамотрицательных бактерий, поступающий в кровоток из кишечника. Выявлено, что уровень ЛПС выше у мужчин, чем у женщин [52]. На поверхности клеток макроорганизма имеются специфические для ЛПС белковые рецепторы CD14, CD11/CD18 и Toll-подобные рецепторы 4-го типа (TLR-4) [53].

Многочисленными авторами показано, что увеличение доли бактерий филума *Firmicutes* и снижение

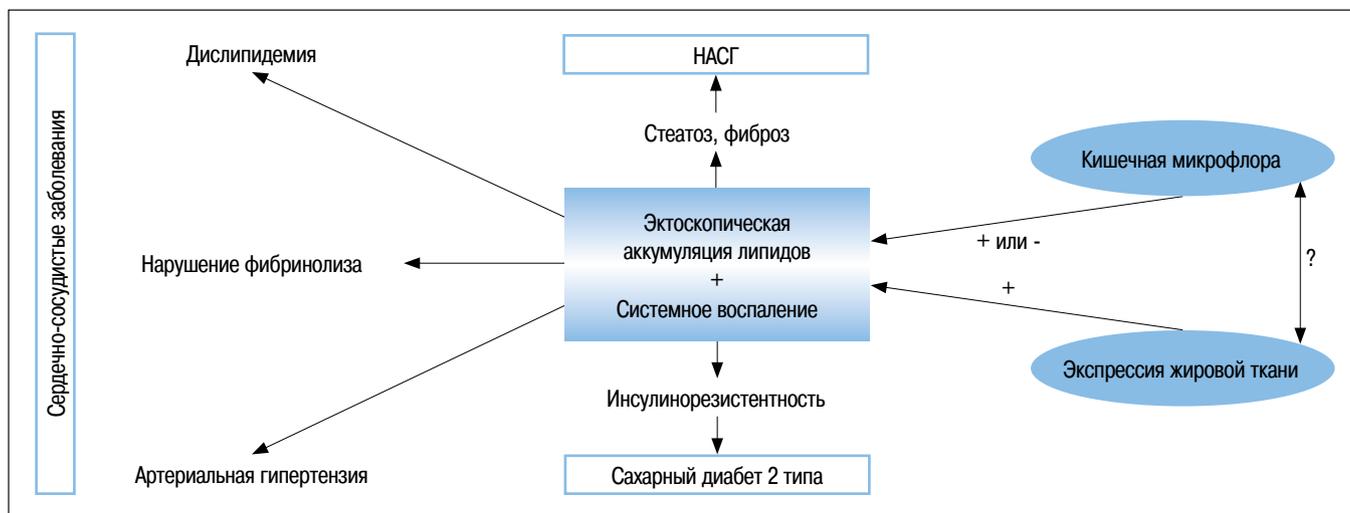


Рис. 1. Метаболические нарушения и сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с эндотоксемией.

бактерий филума *Bacteroidetes* связано с повышением уровня ЛПС сыворотки [52, 53]. Эндотоксемия (повышение уровня ЛПС) приводит к увеличению поглощения нутриентов из пищи, продлению времени транспортировки пищи по кишечнику, изменению обмена желчных кислот в кишечно-печеночном цикле, увеличению поглощения клетками циркулирующих триглицеридов, увеличению образования новых липидов, запуску окисления свободных жирных кислот, изменению тканевого состава биологически активных полиненасыщенных жирных кислот, запуску хронического воспаления и изменению барьерной функции кишечника [48–53]. Вышеописанное состояние называется метаболической эндотоксемией [53].

Метаболические нарушения и сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с эндотоксемией

КМ участвует в регуляции метаболических процессов в организме хозяина как на местном (дигестия и абсорбция макро- и микронутриентов), так и на системном (гомеостатическом) уровне (развитие вялотекущего системного воспаления [53], модуляция чувствительности тканевых рецепторов к инсулину, изменение тонуса каннабиоидной системы и т.д.) [54].

Считается, что болезни органов пищеварения, имея общие с метаболическим синдромом патогенетические детерминанты, могут являться как ранними клиническими маркерами инсулинорезистентности (ИР), так и сочетаться с манифестными формами синдрома и нивелировать его проявления. Выявлено, что пропионовая, изовалериановая, изокапроновая кислоты индуцируют секрецию инсулина и могут служить субстратом глюконеогенеза [55].

Serino et al. показали, что когда генетически идентичных мышей кормили диетой, обогащенной жирами, не у всех мышей развивалась ИР. Подгруппа мышей, которая продемонстрировала заметное изменение чувствительности к инсулину, имела изменения состава МК. Все эти изменения были связаны с повышенной проницаемостью кишечника, системной эндотоксемией и воспалением жировой ткани [56].

По данным эпидемиологического исследования D.E.S.I.R. (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome), выявлено, что анализ разнообразия генов 16S рРНК в МК может быть независимым инструментом в оценке риска развития сахарного диабета 2 типа (СД2) и абдоминального ожирения. Также выявлено, что независимым маркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и СД2 является наличие бактерий филума *Proteobacteria* (80–90%). Следовательно, сделан вывод, что бактерии участвуют в развитии ожирения, СД2 и сердечно-сосудистой патологии у людей [57].

В исследовании Wiedermann et al., проведенном в 1999 г., впервые была выявлена связь между уровнем ЛПС и сердечно-сосудистым риском [58]. Примечательно, что курильщики с низким уровнем эндотоксина и некурящие не отличались по риску развития ССЗ, в то время как курильщики с высоким уровнем эндотоксина практически всегда имели высокий риск развития ССЗ [58].

При исследовании атеросклеротических бляшек в них обнаружены разные бактерии и, что важно, значительно более высокие уровни *Proteobacteria* по сравнению с *Firmicutes* [59].

В одном рандомизированном исследовании выявлено, что вакцинация, направленная против грамотрицательных бактерий рода *Salmonella*, приводит к увеличению жесткости стенки аорты за счет повышения маркеров хронического воспаления. Однако назначение аспирина до вакцинации предотвращало изменения со стороны стенки аорты [60].

Таким образом, количественные и качественные изменения КМ влияют на развитие хронического вялотекущего воспаления, окислительного стресса, метаболических нарушений, которые связаны с повышенным риском развития ССЗ (рис. 1).

Заключение

С развитием новых молекулярно-генетических технологий стало возможным идентифицировать многочисленные виды бактерий, колонизирующих различные биотопы тела у людей, не поддающиеся культивированию. На основании этих данных появи-

лись новые факты о связи кишечной микробиоты (качественного и количественного изменения ее состава) с заболеваниями не только желудочно-кишечного тракта, но и метаболическими нарушениями, СД2, ССЗ и т.д.

Очевидно, что поддержание гомеостаза и нормального обмена веществ невозможно без восстановления разнообразия нормальных ассоциаций микроорганизмов кишечника. Поскольку возраст- и дието-ассоциированные изменения кишечной микробиоты

являются важным фактором риска развития заболеваний, именно они представляют собой подходящую мишень для возможных терапевтических вмешательств. Полученные результаты дают основания предполагать, что с помощью соответствующей диеты, изменения образа жизни можно положительно повлиять на изменение микрофлоры кишечника через расширение ее состава.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. // Ожирение и метаболизм. – 2011. – №. 1. – С. 5–19. [Romantsova T.I. Epidemiya ozhireniya: ochevidnye i veroyatnye prichiny. Obesity and metabolism. 2011;(1):5–19] doi: 10.14341/2071-8713-5186.
2. Bienenstock J, Gibson G, Klaenhammer TR, Walker WA, Neish AS. New insights into probiotic mechanisms. Gut Microbes. 2014;4(2):94–100. doi: 10.4161/gmic.23283.
3. Blottière HM, de Vos WM, Ehrlich SD, Doré J. Human intestinal metagenomics: state of the art and future. Current Opinion in Microbiology. 2013;16(3):232–9. doi: 10.1016/j.mib.2013.06.006.
4. Lane DJ, Pace B, Olsen GJ, Stahl DA, Sogin ML, Pace NR. Rapid determination of 16S ribosomal RNA sequences for phylogenetic analyses. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1985;82(20):6955–9. doi: 10.1073/pnas.82.20.6955.
5. Vandamme P, Pot B, Gillis M, et al. Polyphasic taxonomy, a consensus approach to bacterial systematics. Microbiol Rev. 1996; 60(2):407–38. PMID:8801440
6. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. PLoS Biology. 2007;5(7):e177. doi: 10.1371/journal.pbio.0050177.
7. O'Toole PW, Claesson MJ. Gut microbiota: Changes throughout the lifespan from infancy to elderly. International Dairy Journal. 2010;20(4):281–91. doi: 10.1016/j.idairyj.2009.11.010.
8. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. Science. 2009. 18; 326(5960):1694–7.
9. Sekelja M, Berget I, Næs T, Rudi K. Unveiling an abundant core microbiota in the human adult colon by a phylogroup-independent searching approach. The ISME Journal. 2010;5(3):519–31. doi: 10.1038/ismej.2010.129.
10. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature. 2012; (486):222–227. doi:10.1038/nature11053
11. Corr SC, Li Y, Riedel CU, O'Toole PW, Hill C, Gahan CGM. Bacteriocin production as a mechanism for the anti-infective activity of Lactobacillus salivarius UCC118. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2007;104(18):7617–21. doi: 10.1073/pnas.0700440104.
12. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An Immunomodulatory Molecule of Symbiotic Bacteria Directs Maturation of the Host Immune System. Cell. 2005;122(1):107–18. doi: 10.1016/j.cell.2005.05.007.
13. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-Microbial interaction shapes the nutrient environment of the mammalian intestine. Annual Review of Nutrition. 2002;22(1):283–307. doi: 10.1146/annurev.nutr.22.011602.092259.
14. Uribe A, Alam M, Johansson O, Midtvedt T, Theodorsson E. Microflora modulates endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the rat. Gastroenterology. 1994;107(5):1259–69. doi: 10.1016/0016-5085(94)90526-6.
15. Quigley E, Thompson J. The motor response to intestinal resection: motor activity in the canine small intestine following distal resection. Gastroenterology. 1993. (105):791–798. PMID:8359650
16. Rosberg-Cody E, Ross RP, Hussey S, Ryan CA, Murphy BP, Fitzgerald GF, et al. Mining the Microbiota of the Neonatal Gastrointestinal Tract for Conjugated Linoleic Acid-Producing Bifidobacteria. Applied and Environmental Microbiology. 2004;70(8):4635–41. doi: 10.1128/aem.70.8.4635-4641.2004.
17. Ridlon JM. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. The Journal of Lipid Research. 2005;47(2):241–59. doi: 10.1194/jlr.R500013-JLR200.
18. Haiser HJ, Turnbaugh PJ. Developing a metagenomic view of xenobiotic metabolism. Pharmacological Research. 2013;69(1):21–31. doi: 10.1016/j.phrs.2012.07.009.
19. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. Physiol Rev. 2001;81(3):1031–64. PMID:11427691
20. Hill MJ. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. European Journal of Cancer Prevention. 1997;6(Supplement 1):S43–S5. doi: 10.1097/00008469-199703001-00009.
21. Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut Microbiota, Lipopolysaccharides, and Innate Immunity in the Pathogenesis of Obesity and Cardiovascular Risk. Endocrine Reviews. 2010;31(6):817–44. doi: 10.1210/er.2009-0030.
22. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011;473(7346):174–80. doi: 10.1038/nature09944.
23. Siezen RJ, Kleerebezem M. The human gut microbiome: are we our enterotypes? Microbial Biotechnology. 2011;4(5):550–3. doi: 10.1111/j.1751-7915.2011.00290.x.
24. Koren O, Knights D, Gonzalez A, Waldron L et al. A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. PLoS Comput Biol. 2013;9(1): e1002863. doi:10.1371/journal.pcbi.1002863
25. Françoise Gavini CC. Differences in the Distribution of Bifidobacterial and Enterobacterial Species in Human Faecal Microflora of Three Different (Children, Adults, Elderly) Age Groups. Microbial Ecology in Health and Disease. 2001;13(1):40–5. doi: 10.1080/089106001750071690.
26. Hopkins M., Macfarlane G. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with Clostridium difficile infection. J Med Microbiol. 2002; 51(5):448–454. PMID:11990498
27. He F, Ouwehand AC, Isolauri E, Hosoda M, Benno Y, Salminen S. Differences in Composition and Mucosal Adhesion of Bifidobacteria Isolated from Healthy Adults and Healthy Seniors. Current Microbiology. 2014;43(5):351–4. doi: 10.1007/s002840010315.
28. Bartosch S, Fite A, Macfarlane GT, McMurdo MET. 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 Faecal Microbiota. Applied and Environmental Microbiology. 2004;70(6):3575–81. doi: 10.1128/aem.70.6.3575-3581.2004.
29. Hébuterne X. Gut changes attributed to ageing: effects on intestinal microflora. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2003;6(1):49–54. doi: 10.1097/00075197-200301000-00008.
30. Woodmansey EJ. Intestinal bacteria and ageing. Journal of Applied Microbiology. 2007;102(5):1178–86. doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03400.x.
31. Midtvedt A-C, Midtvedt T. Production of Short Chain Fatty Acids by the Intestinal Microflora During the First 2 Years of Human Life. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 1992;15(4):395–403. doi: 10.1097/00005176-199211000-00005.
32. Laurin D, Brodeur J, Bourdages J, et al. Fibre intake in elderly individuals with poor masticatory performance. J Can Dent Assoc. 1994; 60(5):443–446, 449. PMID:8004522
33. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimaraes VD, Sokol H, Doré J, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. BMC Microbiology. 2009;9(1):123. doi: 10.1186/1471-2180-9-123.
34. Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. Gut. 2008;57(11):1605–15. doi: 10.1136/gut.2007.133603.
35. Bartosch S, Fite A, Macfarlane GT, McMurdo MET. 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 Faecal Microbiota. Applied and Environmental Microbiology. 2004;70(6):3575–81. doi: 10.1128/aem.70.6.3575-3581.2004.
36. Filippoa C, Cavalieria D, Paolab M. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from European rural Africa. PNAS. 2010. 107(33).14691–14696
37. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006;444(7122):1022–3. doi: 10.1038/4441022a.
38. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. Nature. 2008;457(7228):480–4. doi: 10.1038/nature07540.

DOI: 10.14341/OMET201523-9

39. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(31):11070–5. doi: 10.1073/pnas.0504978102.
40. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(7):2365–70. doi: 10.1073/pnas.0812600106.
41. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects. *Obesity*. 2010;18(1):190–5. doi: 10.1038/oby.2009.167.
42. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;94(1):58–65. doi: 10.3945/ajcn.110.010132.
43. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International Journal of Obesity*. 2008;32(11):1720–4. doi: 10.1038/ijo.2008.155.
44. Jeffery IB, O'Toole PW. Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living. *Nutrients*. 2013. 17;5(1):234–52
45. De Filippo C, Cavalieri D, di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc. Natl. Acad.* 2010. (107):14691–14696
46. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;488(7410):178–84. doi: 10.1038/nature11319.
47. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105–8. doi: 10.1126/science.1208344.
48. Gummesson A, Carlsson LMS, Störlien LH, Bäckhed F, Lundin P, Löfgren L, et al. Intestinal Permeability Is Associated With Visceral Adiposity in Healthy Women. *Obesity*. 2011;19(11):2280–2. doi: 10.1038/oby.2011.251.
49. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541–6. doi: 10.1038/nature12506.
50. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013;500(7464):585–8. doi: 10.1038/nature12480.
51. Barger JL, Walford RL, Weindruch R. The retardation of aging by caloric restriction: its significance in the transgenic era. *Experimental Gerontology*. 2003;38(11–12):1343–51. doi: 10.1016/j.exger.2003.10.017.
52. Manco M. Endotoxin as a missed link among all the metabolic abnormalities in the metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2009;206(1):36. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.047.
53. Ingalls RR. CD11c/CD18, a transmembrane signaling receptor for lipopolysaccharide. *Journal of Experimental Medicine*. 1995;181(4):1473–9. doi: 10.1084/jem.181.4.1473.
54. Geurts L, Lazarevic V, Derrien M, et al. Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in obese and diabetic leptin-resistant mice: impact on apelin regulation in adipose tissue. *Front Microbiol* 2011. (2):149.
55. Успенский Ю.П. Функция микрофлоры пищеварительного тракта. Дисбиоз кишечника. Под ред. Е.И. Ткаченко, А.Н. Суворова. 2007; С.19–24 [Uspenskiy YuP. Funktsiya mikroflory pishchevaritel'nogo trakta. Disbioz kishechnika. Ed. by E.I. Tkachenko, A.N. Suvorov. 2007. 19–24].
56. Serino M, Luche E, Gres S, Baylac A, Berge M, Cenac C, et al. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. *Gut*. 2011;61(4):543–53. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301012.
57. Amar J, Serino M, Lange C, Chabo C, Iacovoni J, Mondot S, et al. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. *Diabetologia*. 2011;54(12):3055–61. doi: 10.1007/s00125-011-2329-8.
58. Wiedermann CJ, Kiechl S, Dunzendorfer S, Schratzberger P, Egger G, Oberhollenzer F, et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(7):1975–81. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00448-9.
59. Koren O, Spor A, Felin J, Fak F, Stombaugh J, Tremaroli V, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;108(Supplement_1):4592–8. doi: 10.1073/pnas.1011383107.
60. Vlachopoulos C. Acute Systemic Inflammation Increases Arterial Stiffness and Decreases Wave Reflections in Healthy Individuals. *Circulation*. 2005;112(14):2193–200. doi: 10.1161/circulationaha.105.535435.

Егшатын Лилит Ваниковна

к.м.н., научный сотрудник отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ткачева Ольга Николаевна

д.м.н., первый заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафарская Людмила Ивановна

д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии и вирусологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шкопоров Андрей Николаевич

к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории микробиологии и биобезопасности ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Тягт Александр Викторович

младший научный сотрудник лаборатории биоинформатики ФГБУН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины», Федеральное медико-биологическое агентство России