

УДК 616.33

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА НА ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ**Иванова Вера Васильевна,**

преподаватель КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ (С КУРСОМ МЕДИЦИНСКОЙ ПАРАЗИТОЛОГИИ И ТРОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ)

«Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Россия, г. Санкт-Петербург

Аннотация

В статье рассматривается взаимосвязь между изменениями микробиоты кишечника и процессами старения организма. Описаны ключевые изменения состава кишечной микробиоты на разных этапах жизни человека, в том числе у пожилых людей. Проанализированы механизмы, посредством которых микробиота влияет на процесс старения: хроническое воспаление, инсулинорезистентность, снижение эффективности репарации ДНК, истощение стволовых клеток и клеточное старение. Также рассмотрены перспективные стратегии замедления старения через модуляцию микробиоты — трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), пробиотики, диетические вмешательства (калорическое ограничение, ограничение белка, интервальное голодание) и природные соединения (полифенолы, икариин и др.). Подчёркнута взаимная причинно-следственная связь между старением и изменениями микробиоты, а также необходимость персонализированных подходов и долгосрочных наблюдений в антивозрастных исследованиях.

Ключевые слова: микробиота кишечника, старение, пробиотики, инсулинорезистентность, истощение стволовых клеток

THE EFFECT OF THE GUT MICROBIOTA ON THE AGING PROCESS**Ivanova Vera Vasilevna,**

Lecturer, DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES (COURSE OF MEDICAL PARASITOLOGY AND TROPICAL DISEASES)

"Military Medical Academy named after S.M. Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation

Russia, St. Petersburg

ivanovavmeda@gmail.com

ABSTRACT

The article explores the relationship between gut microbiota changes and aging processes. It describes key transformations in the gut microbiota composition across human life stages,

particularly in the elderly. The mechanisms by which altered microbiota influence aging – chronic inflammation, insulin resistance, reduced DNA repair efficiency, stem cell exhaustion, and cellular senescence – are analyzed. Promising strategies to delay aging via microbiota modulation are reviewed, including fecal microbiota transplantation (ТФМ), probiotics, dietary interventions (calorie restriction, protein restriction, intermittent fasting), and natural compounds (polyphenols, icariin, etc.). The bidirectional causality between aging and microbiota changes is emphasized, along with the need for personalized approaches and long-term monitoring in anti-aging research.

Keywords: gut microbiota, aging, probiotics, insulin resistance, stem cell exhaustion

Микробиота кишечника представляет собой сложную экосистему, включающую триллионы микроорганизмов – бактерии, археи, грибы и вирусы, среди которых доминируют бактерии [1]. Эта невидимая «орган-система» выполняет жизненно важные функции: регулирует иммунные реакции, контролирует метаболизм, поддерживает гомеостаз организма и влияет на нейроразвитие. С возрастом состав микробиоты закономерно меняется, и эти трансформации тесно связаны с процессами старения. Понимание механизмов этой взаимосвязи открывает перспективы для разработки стратегий, способных замедлить старение и улучшить качество жизни в пожилом возрасте.

Микробиота не остаётся неизменной в течение жизни: она эволюционирует вместе с хозяином, реагируя как на внутренние факторы (например, генетику), так и на внешние – образ жизни, географическое положение, диету, приём лекарств [2]. На протяжении жизни человека выделяют несколько этапов развития микробиоты: неонатальный, младенческий, подростковый, взрослый, пожилой и период экстремального старения. У здоровых взрослых людей в кишечнике доминируют бактериальные группы Bacteroidetes и Firmicutes. На основании доминирующего рода учёные выделяют так называемые энтеротипы: Bacteroides (энтеротип 1), Prevotella (энтеротип 2) и Enterobacteriaceae либо Ruminococcus (энтеротип 3, статус которого остаётся дискуссионным) [3].

У пожилых людей микробиота претерпевает характерные изменения, которые принято называть дисбиозом. Наблюдается снижение альфа-разнообразия и общей стабильности сообщества, рост доли Proteobacteria и Bacteroidetes, уменьшение представителей Firmicutes, а также сокращение численности полезных родов – Lachnospiraceae, Bacteroidaceae, Faecalibacterium и Vifidobacterium. Одновременно увеличивается количество условно-патогенных анаэробов. Эти сдвиги обусловлены множеством факторов: географией проживания, особенностями диеты, приёмом лекарственных препаратов, состоянием полости рта и снижением моторики желудочно-кишечного тракта [4]. Например, потеря зубов у пожилых коррелирует со снижением численности Faecalibacterium, а замедление перистальтики связано с уменьшением количества интерстициальных клеток Кахаля (ICCs) и белка Connexin43 (Cx43), играющего ключевую роль в межклеточной передаче сигналов.

Как же изменённая микробиота влияет на процессы старения? Один из главных механизмов – хроническое воспаление. При дисбиозе нарушается барьерная функция кишечника, и бактериальные компоненты, такие как липополисахариды (ЛПС), проникают в кровоток. Это активирует сигнальный путь TLR-Myd88, что ведёт к нейтрофильному старению и выбросу провоспалительных цитокинов – IL-1 β и TNF- α [5]. В результате развивается системное воспаление, которое, в свою очередь, запускает каскад патологических реакций. Так, активация NLRP3-инфламмосомы нарушает толерантность к глюкозе и способствует развитию инсулинорезистентности (ИР). ЛПС и пальмитиновая кислота стимулируют активацию CCR2⁺ моноцитов, что приводит к экспрессии TNF- α и 4–

1BBL и усугубляет ИР. Кроме того, метаболиты микробиоты, например, триметиламин-N-оксид (ТМАО), провоцируют митохондриальный стресс и нарушают регуляцию уровня глюкозы, что ещё больше ухудшает метаболические показатели.

Другой важный механизм — снижение эффективности репарации ДНК. При дисбиозе ЛПС попадает в порталную вену и вызывает воспаление в печени. Это подавляет экспрессию генов, отвечающих за репарацию ДНК, что ведёт к накоплению двунитевых разрывов (DSB) и ускоряет клеточное старение [6]. Истощение стволовых клеток — ещё одно звено в этой цепи. Высокожировая диета, например, снижает численность гемопоэтических стволовых клеток, а повышенная проницаемость кишечника активирует сигнальные пути Wnt и Notch, что приводит к истощению пула стволовых клеток. Метаболиты микробиоты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), нарушают баланс между гликолизом и окислительным фосфорилированием (OXPHOS), что вызывает накопление активных форм кислорода (ROS) и митохондриальную дисфункцию. ТМАО усугубляет ситуацию, активируя NLRP3, подавляя экспрессию сиртуина 3 (SIRT3) и супероксиддисмутазы 2 (SOD2), что ведёт к повреждению митохондрий и накоплению mtROS [7].

В то же время старение само по себе влияет на микробиоту. Пожилые люди часто сталкиваются с дефицитом белка, витаминов и микроэлементов из-за изменений в диете и состояния полости рта. Снижение моторики ЖКТ, связанное с уменьшением ICCs и Sx43, нарушает перистальтику и всасывание питательных веществ. Иммунная система тоже меняется: снижается продукция IgA, нарушается функция М-клеток, истощается пул CD4+ Т-клеток. Приём лекарств — антибиотиков, антипсихотиков, ингибиторов протонной помпы — дополнительно снижает разнообразие микробиоты. Проживание в домах престарелых нередко сопровождается ростом патогенных микроорганизмов из-за длительного пребывания в замкнутой среде и особенностей питания [8].

Какие же стратегии могут замедлить старение через модуляцию микробиоты? Одной из перспективных методик является трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ). Эксперименты на мышах показали, что перенос микробиоты от молодых особей к старым восстанавливает физическую форму, улучшает барьерную функцию кишечника и снижает уровень ЛПС. В настоящее время проводятся клинические испытания ТФМ у людей, но результаты пока ограничены.

Исследования направленные на изучение эффективности применения пробиотических препаратов выявили существенные перспективы их использования. Например, *Lactobacillus plantarum* GKM3 продлевает жизнь у мышей линии SAMP8, а *Bifidobacterium* и *Akkermansia* улучшают барьерную функцию кишечника [9].

Диетические вмешательства — калорическое ограничение, ограничение белка, интервальное голодание — влияют на состав микробиоты: калорическое ограничение увеличивает численность *Akkermansia muciniphila*, а ограничение белка снижает уровень IGF-1, что замедляет старение. Интервальное голодание модулирует циркадные ритмы микробиоты, что тоже может иметь антивозрастной эффект.

Флавоноиды — ещё один инструмент в борьбе со старением. Полифенолы (ресвератрол, кверцетин) обладают антиоксидантным действием и стимулируют рост *Akkermansia*. Икариин активирует сиртуины и снижает воспаление, а берберин улучшает метаболизм глюкозы [10]. Однако все эти подходы требуют дальнейших исследований: пока не определены оптимальные дозировки и длительность вмешательств, не изучены долгосрочные риски и индивидуальная вариабельность ответов.

Таким образом, взаимосвязь микробиоты кишечника и старения носит двусторонний характер. С одной стороны, возрастные изменения (диета, лекарства, иммунитет) приводят к дисбиозу. С другой — дисбиоз запускает механизмы, ускоряющие старение: хроническое

воспаление, инсулинорезистентность, повреждение ДНК, истощение стволовых клеток и митохондриальную дисфункцию. Перспективные стратегии – ТФМ, пробиотики, диетические вмешательства и природные соединения – показывают обнадеживающие результаты, но нуждаются в долгосрочных клинических испытаниях. Будущие исследования должны сосредоточиться на идентификации микробных маркеров биологического возраста, разработке платформ для анализа больших данных микробиоты и определении оптимального времени для вмешательств до развития возраст-ассоциированных заболеваний. Только глубокое понимание сложных взаимодействий между хозяином и его микробиотой позволит реализовать потенциал антивозрастных стратегий и улучшить качество и продолжительность жизни.

Заключение

Взаимосвязь между микробиотой кишечника и старением носит двусторонний характер: возрастные изменения организма влияют на состав микробиоты, а дисбиоз ускоряет процессы старения. Понимание этих взаимосвязей открывает перспективы для разработки антивозрастных стратегий, нацеленных на восстановление здоровой микробиоты. Однако остаются нерешёнными вопросы оптимальной дозировки, длительности вмешательств, рисков (например, колонизационной резистентности пробиотиков) и индивидуальной вариабельности ответов. Будущие исследования должны сосредоточиться на выявлении микробных маркеров молодости и старения; разработке надёжных биомаркеров биологического возраста; создании платформ для анализа микробиоты; определении оптимального времени начала вмешательств для предотвращения развития возраст-ассоциированных заболеваний.

Только глубокое понимание сложных взаимодействий между микробиотой и хозяином позволит реализовать потенциал микробиота-ориентированных подходов в борьбе со старением.

Вывод:

Микробиота кишечника динамически изменяется в течение жизни человека и демонстрирует специфические черты на каждом этапе, включая старение. У пожилых людей наблюдается дисбиоз: повышение доли *Proteobacteria* и *Bacteroidetes*, снижение *Firmicutes*, уменьшение разнообразия и стабильности микробиоты. Изменённая микробиота способствует старению через ряд механизмов: хроническое воспаление, нарушение барьерной функции кишечника, инсулинорезистентность, снижение репарации ДНК, истощение стволовых клеток и митохондриальную дисфункцию. В свою очередь, старение влияет на микробиоту через изменения диеты, образа жизни, приёма лекарств, дегенерации органов и иммунной системы. Экспериментальные вмешательства (ТФМ, пробиотики, диеты, природные соединения) демонстрируют потенциал для замедления старения посредством модуляции микробиоты.

Список литературы:

1. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature*. – 2011. – Vol. 473, № 7346. – P. 174–180.
2. Odumaki T., Kato K., Sugahara H. et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study // *BMC Microbiology*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 90.
3. Franceschi C., Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging): an essential factor for an impaired immune system, cancer, and frailty // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2020. – Vol. 186. – 111205.

4. Singh V., Ye Y., Zhang L. et al. Gut microbiota-derived trimethylamine N-oxide links impaired mitochondrial function to insulin resistance and aging // *Cell Metabolism*. – 2021. – Vol. 34, № 5. – P. 723–737.
5. Biagi E., Nylund L., Candela M. et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in the elderly // *Cellular & Molecular Immunology*. – 2021. – Vol. 18, № 2. – P. 277–287.
6. Smith P., Willemsen D., Popkes M. et al. Regulation of life span by the gut microbiota in the short-lived African turquoise killifish // *eLife*. – 2017. – Vol. 6. – e27014.
7. Maffei V.J., Kim S., Blaser M.J. et al. The gut microbiome and aging: a focus on intervention strategies // *Ageing Research Reviews*. – 2023. – Vol. 85. – 101825.
8. Desdín-Micó G., Soto-Herederó G., Pérez M.E. et al. T cell aging: role of inflammaging and therapeutic interventions // *Trends in Immunology*. – 2020. – Vol. 41, № 9. – P. 673–687.
9. Wang Y., Kasubuchi M., Nakamura Y. et al. Probiotic modulation of the gut microbiota as a strategy to improve health in aging // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 4. – 827.
10. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. Hallmarks of aging: an expanding universe // *Cell*. – 2023. – Vol. 186, № 2. – P. 243–278.