



УДК: 612.614.616.9

DOI: 10.37621/JNAMSU-2019-4-463-475

«Журнал НАМН України» | 2019 | т. 25 | № 4 | С. 463–75

Мікробіом та старіння людини (огляд літератури)

В. П. Широбоков¹, Д. С. Янковський², Г. С. Димент²

¹ Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, бул. Тараса Шевченка, 13, Київ 01601, Україна

² Науково-виробнича компанія «О. Д. Пролісок» вул. Софіївська, 17а, село Велика Вільшанка, Васильківський р-н, Київська обл. 08671, Україна

Огляд присвячено вивченню зв'язку мікробіома людини з фізіологічними і патологічними процесами, що відбуваються при старінні організму. Останніми роками отримано безліч переконливих доказів величезного потенціалу дії мікробіому на різні процеси функціонування організму людини, включаючи поведінку і біохімію мозку. Ґрунтуючись на цих даних, фахівці розглядають мікробіом як додатковий орган людини, який, активно беручи участь в травленні, управлінні метаболічними процесами, підтримці цілісності епітеліального бар'єра, розвитку і зміцненні імунної системи і низки інших фізіологічних функцій, оптимізує умови для нормальної життєдіяльності організму людини загалом. Старіння розглядається багатьма науковцями як хронічний запальний процес, що супроводжується несприятливими змінами структури і функціональної активності мікробіома. Вікові модифікації мікробіома здебільшого негативно позначаються на стані здоров'я, оскільки призводять до розладу функціональної активності мікробних співтовариств і збою метаболічного ланцюга, що відіграє важливу роль у функціонуванні багатьох органів. Як відомо, у літньому віці багатогранні взаємодії між організмом людини і асоційованими з ним мікробними співтовариствами зазнають складних змін, які можуть призводити до сильних фенотипічних наслідків для людини, зокрема дисбіозу, інфекцій, психосоматичних хвороб і загального погіршення функціонального стану. Вважають, що поглиблені дослідження взаємозв'язку цих процесів з розвитком вікової патології можуть сприяти вирішенню багатьох проблем геріатрії. В огляді наведено сучасні дані щодо складу і функціональної активності мікробіоти у людей літнього віку, а також впливу зміненого мікробіома на розвиток захворювань. Проведений аналіз результатів досліджень, що стосуються доцільності використання окремих засобів оздоровлення мікробіома при різних формі вікової патології. На думку фахівців, профілактика порушення мікробіома, починаючи з молодого віку, є одним з найважливіших протекторних заходів з поліпшення якості життя населення старшого покоління. Зокрема, нині проведена велика кількість досліджень, що підтверджують доцільність

Microbiome and human aging (literature review)

Volodymyr P. Shyrobokov¹, Dmytro S. Yankovskyi², Halyna S. Dyment²

¹ Bohomolets National Medical University, 13 Taras Shevchenko Ave., Kyiv 01601, Ukraine

² OD Prolisok Research & Production Company, 17a Sofiyivska St., village Velyka Vilshanka, Vasylykiv District, Kyiv Oblast 08671, Ukraine

The review is devoted to the relations between human microbiome and physiologic and pathologic processes an aging organism. Last years, there were obtained many convincing evidences of the huge microbiome influence on different processes of the human organism functioning, including behavior and brain biochemistry. Basing on these data, specialists consider the microbiome as an additional human organ that actively participates in digestion, management of metabolic processes, maintenance of epithelial barrier integrity, development and strengthening the immune system and a number of other physiologic functions. Therefore, it optimizes conditions for the normal vital activity of the human organism on the whole. Many scientists consider aging as a chronic inflammatory process that is accompanied by unfavorable changes of the microbiome structure and functional activity. In most cases, age-related microbiome changes have negative influence on the health state, since they result in disorders of functional activity of microbe communities and failures of the metabolic chains that play the important role in functioning of many organs. It is well known that in elderly age, multiform interactions between the human organism and associated microbe communities undergo complicated changes, which may lead to strong phenotypic consequences, including dysbiosis, infections, psychosomatic diseases and general worsening of the organism functional state. It is assumed that an in-depth study of these processes with the development of age-related pathologies may facilitate the solution of many geriatrics problems. In the review, modern information is generalized that concerns composition and functional activity of the microbiota in aged people as well as the impact of the changed microbiome on disease development. There were analyzed research aimed at using some means of microbiome improvement at different age-related pathology. In the judgment of specialists, prevention of microbiome disturbances, beginning from young age, is one of most important protective measures for improving quality of life of the older population.

використання пробіотиків для поліпшення якості життя осіб літнього віку. Визначено, що призначення пробіотиків добре впливає на стан мікробіома, самопочуття і імунний статус літніх людей. Вважають, що регулярне використання пробіотиків сприяє підтримці гомеостатичного стану слизової оболонки кишківника і мікробіоти і є важливим елементом способу життя, націленого на довголіття. Окрім пробіотиків, перспективними засобами оздоровлення мікробіома літніх людей є пребіотики, продукти функціонального харчування і ентеросорбенти. «Омолодження» мікробіома завдяки ширшому застосуванню сучасних оздоровчих засобів може стати одним з інструментів профілактики хвороб, передчасного старіння і значного поліпшення якості життя людей похилого віку.

Ключові слова: мікробіом, старіння, метаболіти, дисбіоз, запалення, імунітет, пробіотики, пребіотики, ентеросорбенти.

Для цитування: Ширококов ВП, Янковський ДС, Димент ГС. Мікробіом та старіння людини (огляд літератури). Журнал Національної академії медичних наук України. 2019;25(4):463-75. DOI: 10.37621/JNAMSU-2019-4-463-475.

Стаття надійшла до редакції 9 жовтня 2019 року
Направлена на рецензування 12 листопада 2019 року
Прийнята до друку 21 грудня 2019 року

In particular, there have been carried out many researches and their results confirm the reasonability of using probiotics for improving the state of health in elderly age. Probiotics were shown to beneficially influence the microbiome, general physical and mental state and immune status in elderly people. It is believed that regular using of probiotics favours maintaining homeostatic state of gut mucous membrane and microbiota, which is a critical component of mode of life aimed at longevity. Besides probiotics, perspective means for improving microbiome of elderly people are prebiotics, products of functional nutrition and enterosorbents. "Rejuvenation" of microbiome by virtue of wide using modern health-improving means might be one of means for prevention diseases, premature aging and an immense improvement of quality of life in advanced age.

Key words: microbiome, aging, metabolites, inflammation, dysbiosis, immunity, probiotics, prebiotics, synbiotics, enterosorbents.

For citation: Shyrobokov VP, Yankovskyi DS, Dyment HS. Microbiome and human aging (literature review). Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2019;25(4):463-75. DOI: 10.37621/JNAMSU-2019-4-463-475.

The article was received on October 9, 2019
For review, November 12, 2019
Accepted for publication on December 21, 2019



ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Ширококов Володимир Павлович – завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, д.м.н., проф., академік НАН, академік НАМН України, ORCID: 0000-0002-7474-5895

Янковський Дмитро Станіславович – генеральний директор НВК «О. Д. Пролісок», д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-2780-5194

Димент Галина Семенівна – директор наукового центру НВК «О. Д. Пролісок», к.т.н., ORCID: 0000-0002-6187-0152



INFORMATION ABOUT AUTHORS

Volodymyr P. Shyrobokov – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Full member of the NASU, Full member of the NAMSU, Head of the Chair of Microbiology, Virology and Immunology of Bohomolets National Medical University; ORCID: 0000-0002-7474-5895

Dmytro S. Yankovskyi – Dr. Sci. (Biology), Prof., CEO of CPC OD Prolisok ORCID: 0000-0003-2780-5194

Halyna S. Dyment – Cand. Sci. (Technical), Director of the scientific center of CPC OD Prolisok, ORCID: 0000-0002-6187-0152

Halyna S. Dyment 

ORCID: 0000-0002-6187-0152

galina_diment@i.ua

МІКРОБІОМ І ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З ПРОЦЕСАМИ СТАРІННЯ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ

Останніми роками одним з перспективних напрямків сучасної біології стало вивчення мікробіома людини. Отримано безліч переконливих доказів величезного потенціалу дії мікробіома на різні процеси функціонування організму людини, включаючи поведінку і біохімію мозку. Грунтуючись на цих даних, фахівці розглядають мікробіом як додатковий орган людини, який, активно беручи участь у травленні, управлінні метаболічними процесами, підтримці цілісності епітеліального бар'єра, розвитку і зміцненні імунної системи і ряду інших фізіологічних функцій, оптимізує умови для нормальної життєдіяльності організму людини загалом [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Донедавна основна увага учених була зосереджена на питаннях, що стосуються формування мікробіома в ран-

ньому віці і значущості здорового мікробного органу в попередженні розвитку різних захворювань дітей і дорослих. Проте останніми роками спостерігається суттєве збільшення досліджень, присвячених вивченню зв'язку мікробіома з фізіологічними процесами, що відбуваються в організмі людини під час його старіння. У літньому віці багатогранні взаємодії між організмом людини і асоційованими з ним мікробними співтовариствами зазнають складних змін, які можуть призводити до неабияких фенотипічних наслідків для людини, включаючи дисбіоз, інфекції, психосоматичні хвороби і загальне погіршення функціонального стану. Вважають, що поглиблені дослідження взаємозв'язку цих процесів з розвитком вікової патології можуть сприяти вирішенню багатьох проблем геріатрії.

Як свідчать результати світових медико-соціальних досліджень, старіння населення є сьогодні демографічною особливістю багатьох країн, особливо з розвинутою економікою. У країнах Західної Європи і США сьогодні

люди старше 65 років є віковою групою, що найшвидше збільшується, а за прогнозами ООН в деяких розвинених країнах через 20 років вони становитимуть майже третину всього дорослого населення [9]. Тому дослідження в сфері поліпшення якості життя людей літнього віку набувають дедалі більшого сенсу.

Загальновідомо, що старіння є складним процесом, що зачіпає широкий спектр фізіологічних, метаболічних, імунних і геномних функцій. Цей поліфакторний феномен характеризується втратою гомеостазу на багатьох рівнях біологічної складності – від молекулярного рівня до рівня органел, клітин, тканин, органів і метаболічних систем. Прогрес старіння у різних видів, у тому числі і людини, визначають як генетичні чинники, так і чинники середовища. Будучи завершальним етапом онтогенезу, старіння є комплексом дезадаптивних і адаптивних змін, який супроводжується модифікацією усіх функцій організму. Він характеризується багатьма модифікаціями органних функцій, енергії метаболізму і клітинного апоптозу, і усі ці механізми впливають на організм в комплексі, індукуючи патологічні зміни, які призводять до розвитку хвороб і смерті.

Згідно з результатами низки досліджень старінню піддається також мікробіом, який в літньому віці стає мінливішим і схильним до багатьох несприятливих впливів, що призводить до порушення його нормального складу і функцій [10, 11]. Істотні мікробіомні зміни, що спостерігаються після досягнення похилого і особливо старечого віку, немінуче відображаються на стані здоров'я і якості життя. Асоційовані з дисбіотичними порушеннями запальні процеси, імунні і метаболічні дисфункції є важливим чинником ризику розвитку вікозалежної схильності до різних хронічних розладів (серцево-судинні порушення, інфекції, хвороби кишківника, аутоімунні розлади, рак, діабет, ожиріння і нейродегенеративні захворювання) [6, 11].

Згідно із сучасними даними формування мікробіома людини починається ще *in utero* і триває упродовж декількох років після народження дитини [1, 6]. Різноманітні популяції симбіотичних мікроорганізмів залучені в ріст і розвиток організму, впливають практично на усі його фізіологічні функції, у тому числі імунні, метаболічні, поведінкові і регуляторні реакції і відповіді, продукують різноманітні сигнали, які визначають його здоров'я, починаючи від періоду внутрішньоутробного розвитку до глибокої старості.

На жаль, спосіб життя сучасної людини сприяє негативним змінам мікробіома, які поступово накопичуються, призводячи до формування в літньому віці виснаженого мікробіома, що втратив багато корисних функцій. Нераціональне харчування, шкідливі звички, несприятлива екологія, нервово-емоційні стреси, низький соціальний рівень багатьох літніх людей, багаторазове лікування антибіотиками й іншими медикаментозними засобами, порушення гігієни, гіподинамія немінуче призводять до поступового руйнування мікробіома, заміни фізіологічних мікроорганізмів на умовно-патогенні таксони. Ослаблений мікробіом поступово трансформує симбіотичні зв'язки з організмом людини в антагоністичні стосунки, починає функціонувати як конкурент, що бореться з макроорганізмом за нішу для мешкання і харчові субстрати.

Отже, дуже цікавою видається гіпотеза американського мікробіолога М.І. Blaser (2014). Вивчаючи багато років колонізаційні властивості бактерій виду *Helicobacter pylori*, які розглядаються як одна з причин розвитку виразкової хвороби і раку шлунку, учений дійшов висновку, що цей мікроорганізм стосовно більшості молодих людей виявляє корисні симбіотичні властивості, а хворобу викликає переважно в осіб літнього віку. Це спонукало дослідника до думки про еволюційну роль мікробіома людини в підтримці молоді популяції населення, збільшуючи при цьому ризик смерті людей літнього віку, оскільки, виходячи з репродуктивного віку, людина вже не бере участі в підтримці виду [12].

Зі свого боку, науковці з Угорщини й Німеччини (L. Rózsa et al., 2015), досліджуючи зміни мікробіома при старінні і захворюваннях, запропонували гіпотезу «бунту чого» мікробіома [13]. На думку авторів цієї гіпотези, дехто з представників мікробіома літніх або хворих індивідумів, на відміну від аналогічних мікробних популяцій молодих людей, виявляють тенденцію до зсуву своїх фенотипічних властивостей у напрямку прояву агресивних властивостей щодо свого нещодавнього макросимбіонту, що призводить до прискорення його смерті. Як стверджують автори, при стресі, хворобі і дегенеративних вікових змінах організм людини виділяє сигнальні молекули, на які реагують мікроорганізми і перетворюються з дружніх мешканців біотопів в небезпечних конкурентів.

Ще на початку ХХ століття видатний фізіолог І. І. Мечніков запропонував гіпотезу передчасного настання старості і смерті, яку обґрунтував на дисгармонії, пов'язаній з перебуванням в організмі великої кількості шкідливих мікробів. На думку вченого, перенасичення товстої кишки популяціями гнильних мікроорганізмів є джерелом постійної інтоксикації, яка прискорює процеси старіння організму [14, 15].

ВІКОВІ ЗМІНИ ТАКСОНОМІЧНОЇ І ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ СТРУКТУРИ МІКРОБІОМА

Наукова концепція І. І. Мечнікова щодо ролі мікробіоти в процесах старіння організму підтверджується в наші дні. Старіння розглядається багатьма вченими як хронічний запальний процес, що супроводжується несприятливими змінами структури і функціональної активності мікробіома. Хронічне запалення характеризується активацією природженого імунітету за допомогою транскрипційного фактора NF- κ B і втратою CD4+ Т-клітин [16]. З віком людина втрачає найбільш цінних представників своєї симбіотичної мікрофлори і залишається без їх підтримки в реалізації обмінних процесів і захисних функцій [11, 17, 18, 19]. Зокрема, за даними М.І. Claesson et al. (2012) у людей віком понад 65 років, на відміну від молодих осіб, бактеріальні популяції типу *Bacteroidetes* в чисельному співвідношенні значно перевершують представників типу *Firmicutes* [20].

Фізіологічний мікробіом молодих людей грає вирішальну роль в підтримці балансу між про- і протизапальними відповідями, що захищає організм від розвитку запальних процесів. Водночас, розбалансована мікробіота людей

літнього віку схильна викликати запальні відповіді і має меншу здатність протидіяти шкідливим мікробам і видаляти їх метаболіти. Проникнення патогенів в слизову оболонку кишківника полегшується також пониженням рівнів коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), що відбувається при зниженні популяції цукролітичних бактерій. КЛЖК слугують в кишківнику не лише джерелом енергії для епітеліальних клітин; вони є також сильними протизапальними молекулами, що регулюють метаболізм та імунітет макроорганізму [1, 16, 21]. Зокрема, бутират модулює кишковий гомеостаз за допомогою декількох дій, включаючи диференціацію CD4+ T- клітин в регуляторні T- клітини, індукцію секреції епітеліальними клітинами трансформуючого фактора росту TGF- β й ініціацію продукування IL-10 і ретіноевої кислоти дендритними клітинами й макрофагами [21]. Ці дії дозволяють впоратися з локальним кишковим запаленням і уникнути поширення через «протікаючий» бар'єр в кров живих бактерій і прозапальних сполук, що продукуються мікробіотою, зокрема бактеріального ліпополісахариду [21].

Результати досліджень, проведених ElderMet-консорціумом, створеним з метою дослідження кишкової мікробіоти у літніх (старше 65 років) ірландців, показали, що, аналогічно до осіб молодого віку, бактерії типів *Bacteroidetes* і *Firmicutes* є домінуючими таксонами в дистальному відділі кишківника літньої популяції – їх метагеномний вклад сягає 97 % генних послідовностей [20]. Проте під час дослідження мікробної різноманітності у кожного окремого індивідуума були виявлені дуже великі відмінності на рівні мікробних типів. Так, наприклад, кількісний склад бактерій типу *Firmicutes* варіює від 8 % до 80 %, тоді як тип *Bacteroidetes* – від 14 % до 92 %. Ці дослідження показали, що 53 % базової мікробіоти у літніх людей належать до типу *Bacteroidetes*, в порівнянні з 8–27 % у молодих людей [20].

У літньому віці спостерігається пониження різноманітності мікробіоти [22, 23], яке супроводжується зменшенням кількості корисних симбіонтів і чисельним збільшенням потенційно шкідливих мікробів [11, 19, 24].

J. Romeo et al. (2010) встановили, що після досягнення людиною віку 55–60 років в її кишковому мікробіомі помітно зменшується кількість біфідобактерій [25]. Крім того, змінюється таксономічна структура біфідної популяції. Наприклад, за даними K. Kato (2017), в осіб старше 60 років спостерігається збільшення кількості клітин *Bifidobacterium dentium*, бактеріального виду, геномна послідовність якого свідчить про його адаптацію до ротової порожнини людини. На думку дослідників, погіршення функції травного тракту в літньому віці може призводити до значного збільшення в кишківнику популяцій не лише виду *B. dentium*, але і інших бактерій ротової порожнини [26]. Наприклад, T. Odama et al. (2016) виявили, що такі бактерії ротової порожнини, як представники родів *Porphyromonas*, *Treponema*, *Fusobacterium* і *Pseudoramibacter*, яким важко проникати в товсту кишку через природні фізіологічні бар'єри проксимальних відділів травного тракту, були суттєво представлені у складі мікробіома кишківника літніх японців [24].

F. Wang et al. (2015) показали, що фекальні види *Bifidobacterium* у столітніх китайців відрізнялися від ви-

дової структури популяції біфідобактерій у молодших дорослих. Окрім загальних фекальних видів *Bifidobacterium*, включаючи *B. dentium*, *B. longum ssp. longum*, *B. thermophilum*, членів групи *B. catenulatum* і *B. adolescentis* у не літніх дорослих, у столітніх жителів містилися деякі унікальні види, як-от *B. minimum*, *B. gallinarum*, *B. pullorum*, *B. saecularmay* і *B. mongoliense*, котрі у молодих осіб були відсутні [27]. Зміни у складі мікробіома кишківника домінуючих видів мікроорганізмів у людей літнього віку виявляли й інші дослідники. E.J. Woodmansey et al. (2007) показали зникнення з віком таких видів, як *Bacteroides vulgatus*, *B. coagulans*, *B. uniformis*, *B. tectus*, *B. fragilis*, *B. distasonis*, порівняно з молодими добровольцями. Змінювався також кількісний склад біфідобактерій, що виявлялося переважанням виду *Bifidobacterium angulatum* [19]. В інших роботах встановлено, що, на відміну від молодих людей, у яких біфідні популяції включають 4–5 видів роду *Bifidobacterium*, у складі мікробіому людей літнього віку, на тлі зниження загального рівня популяції біфідобактерій, домінують представники одного виду, переважно *B. adolescentis*, рідше *B. angulatum* або *B. longum* [1].

Є повідомлення про зниження у складі мікробіома літніх осіб числа бактеріальних видів роду *Prevotella* [96]. У деяких дослідженнях встановлено підвищення у літніх людей мікробного числа протеолітичних бактерій (*Fusobacterium*, *Clostridium* та ін.) [1], також зростання популяцій мікроорганізмів родів *Streptococcus*, *Staphylococcus* і *Candida* [19, 43]. Дослідники відмічають, що в кишківнику людей старшого віку спостерігається помітний дисбаланс в лактобацилярній популяції. Характерно, що ці зміни відбуваються на тлі зниження рівня бактерій родів *Bacteroides*, *Prevotella* і *Bifidobacterium* [1].

Такі модифікації мікробіома здебільшого негативно позначаються на стані здоров'я, оскільки призводять до розладу функціональної активності мікробних співтовариств і збою метаболічного ланцюга, що відіграє важливу роль у функціонуванні багатьох органів. Вікові структурно-функціональні зміни шлунково-кишкового тракту, послаблення імунної системи, а також інші пов'язані із старінням ендогенні перебудови, зміна раціону харчування і способу життя істотно впливають на умови життєдіяльності мікробіоти і її біохімічну активність.

Склад мікробіома літніх людей характеризується підвищенням вмісту прозапальних мікроорганізмів, популяції яких зростають у зв'язку з послабленням імунних механізмів. З віком метагеном втрачає гени, що відповідають за продукцію метаболітів, що мають протизапальні властивості, зокрема поліамінів, які є органічними катіонами, необхідними для росту і диференціювання клітин, синтезу білку, ДНК і РНК. Вони беруть участь в підтримці бар'єрної функції кишківника і перешкоджають запальним процесам, блокуючи синтез запальних цитокінів макрофагами. Поліаміни можуть потрапляти в організм з їжею, але істотна доля необхідних людині речовин цього типу синтезується мікробіотою кишківника [24, 28].

Поліаміни також мають антиалергічну дію, зменшують утворення виразок і зміцнюють слизову оболонку кишківника, таким чином знижуючи її проникність для макромолекул. Крім того, поліаміни посилюють процеси апоптозу

в клітинах епітелію, що сприяє запобіганню гіперпроліферації, яка є істотною передумовою для розвитку раку товстої кишки [28]. При ушкодженні клітин епітелію вироблення поліамінів клітинами мікрофлори кишківника вважають одним з компенсаторних механізмів для модифікації імунної відповіді і регуляції апоптозу [61]. Менш інтенсивним в старіючому мікробіомі стає метаболізм вуглеводів і синтез КЛЖК з протизапальним ефектом. Протеолітичні властивості, навпаки, стають більше вираженими, що призводить до накопичення токсичних продуктів гнильного розпаду білків.

Дехто з дослідників відзначає збільшення в складі мікробіому літніх осіб популяції умовно-патогенних факультативних анаеробів, зокрема сімейства *Enterobacteriaceae* [19, 30]. Підвищення з віком в складі мікробіома кишківника вмісту грамнегативних бактерій сприяє збільшенню впливу ендотоксину і стимуляції запальних реакцій. Загалом приховані хронічні запалення є відмінною рисою літнього віку.

МІКРОБІОМ ДОВГОЖИТЕЛІВ

Винятковий інтерес мають особливості мікробіома довгожителів. Ще на межі 70–80 років ХХ століття вченими Інституту геронтології імені Д. Ф. Чеботарова НАМН України, одержано цікаві матеріали, в тому числі під час радянсько-американської експедиції до високогірних районів Абхазії, що свідчать про мікробіомні особливості довгожителів, зокрема домінування в кишківнику цукролітичних бактерій.

Базуючись на даних метаболічної профілізації, отриманих з групи італійських довгожителів, вчені вважають, що існує особливий метаболічний фенотип довгожителів, у якого спостерігається помітне пониження рівня сироваткового триптофану і особлива зміна специфічних гліцерол-фосфоліпідів і сфінголіпідів (сфінгомелінів), які знаходять в ліпідних рафтах мембран, зокрема діацил-фосфатидил-холін-андеїкозаноїдів. Метаболічні зміни, пов'язані з довголіттям, супроводжуються також специфічними змінами мікробіома. Дослідники виявили в сечі столітніх жителів підвищені концентрації фенілацетил-глутаміну (PAG) і р-крезол-сульфату (PCS) [1]. Автори дослідження вважають, що загальні ліпідомні зміни, специфічні для довгожителів, можливо, відображають унікальну властивість столітніх жителів адаптуватися до окислювальних і хронічних запальних станів їх граничного вікового фенотипу, що накопичуються з віком. На думку дослідників, процес пізнього старіння може призводити до збільшення продукування р-крезолу внаслідок пов'язаних із старінням змін у складі мікробіома кишківника. Концентрація PAG позитивно корелює зі збільшенням у складі мікробіома кишківника представників родів *Campylobacter*, *Escherichia*, *Haemophilus*, *Pseudomonas*, *Serratia* і *Yersinia*, тоді як з бактеріями роду *Vibrio* корелюють і PCS і PAG. Особливий інтерес представляє негативна кореляція PAG і PCS з такими видами бактерій, продукуючих бутират, як-от *Butyrivibrio crossotus*, *Eubacterium hallii*, *E. rectale*, *E. ventriosum*, *Faecalibacterium prausnitzii* і *Roseburia intestinalis* [1].

Зниження рівня сироваткового триптофану і пов'язане з віком збільшення різноманітності генів, що беруть участь в шляхах його метаболізму відмічено і іншими дослідниками, які асоціюють цей феномен з когнітивними розладами при старечому слабоумстві [31].

В окремих дослідженнях виявлено загальне зменшення з віком цукролітичного потенціалу мікробіома, включаючи пониження активності ферментації крохмалю і сахарози, пониження метаболізму пірувату і галактози, а також активності гліколізу/глюконогенезу [32]. Усе це може вказувати на втрату генів, відповідальних за синтез КЛЖК.

Згідно з результатами досліджень E. Biagi et al. (2016) мікробіом довгожителів характеризується істотними перебудовами в популяції бактерій типу *Firmicutes* і збільшенням чисельності факультативних анаеробів, особливо патобіонтів. Наявність такої аномальної мікробіоти у столітніх жителів асоціюється у них з підвищеною схильністю до запальних станів, що визначається збільшеними рівнями в плазмі крові таких запальних маркерів, як IL-6 і IL-8. У складі мікробіома столітніх осіб було значно знижено вміст бактерій виду *Faecalibacterium prausnitzii* і близьких симбіотичних видів, що мають протизапальні властивості, і в 10 разів підвищена кількість анаеробних ацетогенних бактерій виду *Eubacterium limosum* [9]. Як відомо, представники виду *E. limosum* використовують одноокис вуглецю, як єдине джерело вуглецю і енергії, і продукують в процесі свого метаболізму ацетат, бутират, етанол, а також вітамін B12 [9, 33, 34].

2007 року втілено ELDERMET-проект (<http://eldermet.usc.ie>), метою якого було визначення складу кишкового мікробіома у 500 літніх пацієнтів і дослідження зв'язку мікробіоти із станом здоров'я [35]. У межах цього проекту M.J. Claesson et al. (дослідницька група під керівництвом Paul W. O'Toole Університетського коледжу в Кірці, Ірландія) виявили можливі функціональні наслідки змін у складі мікробіома людей старечого віку. Аналізуючи мікробіоту 178 літніх людей за допомогою 16s рРНК-секвенування, автори виявили, що отримані результати групувалися залежно від харчування і місця проживання. Автори показали, що склад мікробіома достовірно корелює з показниками слабкості, супутньою патологією, станом харчування, маркерами запалення і метаболітами у фекальній воді. При цьому встановлено, що мікробіота людей, що мешкають в стаціонарах по тривалому догляду, була менш різноманітною, ніж мікробіота у жителів населених пунктів, причому відхід зі своєї спільноти корелював зі збільшенням слабкості [20]. Причому мікробіомні зміни асоціювалися з тривалістю постійного догляду. Модифікації бактеріальних популяцій позначалися втратою компонентів, типових для здорового мікробіома молодих людей, і надбанням мікробіоти, що асоціюється зі старістю [35].

МІКРОБІОМ І ВІКОВА ПАТОЛОГІЯ

Враховуючи активну участь нормальної мікробіоти в травленні й обмінних процесах, підтримці структурно-функціонального гомеостазу органів, неможливо поставити під сумнів вплив вікових змін мікробіома на деструктивні процеси в старіючому організмі.

Фізіологічне старіння організму супроводжується серйозною функціональною й органічною перебудовою органів травної системи, у формуванні і підтримці якої нерідко убачають важливу роль мікробіома. Як відомо, в літньому віці відзначаються атрофічні зміни жувальної мускулатури і слинних залоз, зниження секреції слини, її ферментативної активності, руйнування тканин пародонту, послаблення жувальної мускулатури, що погіршує умови для обробки їжі в ротовій порожнині і її подальшого перетравлювання [36]. Це призводить до незбалансованого харчування, яке не забезпечує поживні і енергетичні потреби життєво важливих органів і систем, у тому числі мікробіома, що порушує їх нормальне функціонування. Зміна умов мешкання мікробіоти ротової порожнини модифікує її склад і функції, причому мікробіомні порушення не обмежуються локальним біотопом, відбувається істотна деградація мікробіоценозів усіх ділянок травного тракту.

У зв'язку зі зменшенням кількості цукролітичних бактерій, стимулюючих синтез муцинів, зменшується товщина слизової оболонки кишки, коротшають кишкові ворсинки, збільшується довжина кишківника, знижується його моторна активність, а також продукція кишкових ферментів. Ці зміни призводять до порушення процесів пристінкового травлення і всмоктування, послаблення природних механізмів симбіотичної взаємодії мікробіоти з організмом людини. У літньому віці знижується секреторна функція шлунку: зменшуються кількість базального і стимулюючого шлункового секрету, продукція соляної кислоти, пепсину і гастромукопротеїну [36]. В результаті гіпохлоргідрії і зниження моторики відбувається надмірне заселення мікроорганізмами шлунку і тонкої кишки, що призводить до мальдигестії і мальабсорбції, порушення всмоктування мінералів, зокрема кальцію. Внаслідок вікових порушень моторики тонкої кишки може розвинути синдром надмірного бактеріального росту в тонкій кишці [1].

До мікробіомних модифікацій в літньому віці приводять також зміни способу життя, дієти і часте використання лікарських препаратів [1, 20]. У старечому віці залежність стану мікробіома від дієти проявляється найвиразніше. Зниження чутливості, втрата зубів, труднощі з пережовуванням їжі, зміни в образі життя, підвищене споживання продуктів з високим вмістом цукру і жирів і зменшення кількості продуктів рослинного походження, можуть впливати на зміни дієти, пов'язані з віком. Крім того, зазначається, що пониження в літньому віці рухливості може несприятливо впливати на ферментативні процеси в кишківнику.

Багато даних підтверджують гіпотезу про зв'язок між дієтою, мікробіотою, метаболізмом і запаленням в певних умовах і особливо в літньому віці [20, 16, 37]. Їжа, яку вживає людина, може безпосередньо впливати на мікробіом, що зрештою призводитиме до зміни картини біохімічних реакцій в просвіті кишківника. Зміна раціону харчування у напрямку зменшення харчових волокон і інших сполук, стимулюючих кишкову мікрофлору, вносить значні корективи до складу мікробіома [3]. Ці зміни асоціюються з саркопенією і їх можна ослабити заходами підтримки здорового мікробіома. Мікробіомні порушення, з якими неминуче стикаються люди літнього віку, на перших порах

можуть протікати у вигляді розладів травлення різного ступеня тяжкості [4].

Одним з поширених розладів травлення у осіб літнього віку є закрепи. Відомо, що на перистальтику кишківника впливає функція імунної і нервової системи, метаболізм жовчних кислот, секреція слизу і шлунково-кишкова ферментація. Проте стан мікробіома, тісно взаємозв'язаний з переліченими функціями, також грає дуже важливу роль в реалізації нормальної кишкової перистальтики. Порушення балансу або дисфункція мікробіома може призводити до порушень рухливості кишківника і, як наслідок, до симптомів констипації.

Специфічні зміни мікробіома шлунково-кишкового тракту людей літнього віку обумовлюють розвиток метаболічних процесів. Інтенсивність обміну у літніх і старих людей знижується в прямій відповідності зі збільшенням віку. У старечому організмі знижуються енерговитрати і основний обмін, зменшується фізична активність, скорочується м'язова маса тіла.

Однією зі значимих детермінант негативного результату зі здоров'ям в похилому віці є саркопенія (прогресивна втрата маси скелетних м'язів і їх функції) [4, 16]. Передбачається, що зміни кишкової мікробіоти та асоційовані з ними метаболічні розлади, пов'язані з остеосаркопенією, порушеннями в м'язах і інших тканинах, що часто зустрічається у літніх людей [1, 38]. Частота і тяжкість цих захворювань закономірно збільшуються у осіб літнього віку і асоціюються з глибиною вікових змін мікробіома. У зв'язку з тим, що мікробіом літніх людей характеризується пониженням біосинтетичного потенціалу для лізину, валіну, лейцину і ізолейцину, це може призводити до дефіциту цих незамінних амінокислот і розвитку саркопенії [32, 40].

Окрім харчування і довкілля, на стійкі стани кишкових мікробіомних угруповань можуть впливати також медичні втручання, особливо вживання антибіотиків. Пов'язане з віковими чинниками збільшення прийому лікарських препаратів істотно впливає на архітектуру ендogenous мікробіомних співтовариств. Склад мікробіома катастрофічно змінюється при лікуванні антибіотиками. Проведені в цьому напрямку дослідження показали, що вживання антибіотиків може впливати на понад 87 % усіх виявлених метаболітів кишкового мікробіома і розстроює більшість метаболічних шляхів, критично важливих для фізіології організму, у тому числі метаболізм жовчних кислот і синтез ейкозаноїдних і стероїдних гормонів [1]. Після завершення терапії мікробіом тільки частково відновлюється до своєї первинної конфігурації. При цьому виникає новий, з тривало стійким складом, стабільний стан мікробіома, який значно відрізняється від преантибіотичного стану [17, 41].

Збільшення в кишковому мікробіомі осіб літнього віку протеолітичних видів споривих бактерій роду *Clostridium*, особливо після антибактеріальної терапії, є чинником ризику розвитку важких форм антибіотико-асоційованої діареї [17, 41].

Водночас помітне зниження рівня цукролітичних таксонів клостридій, зокрема представників виду *Faecalibacterium prausnitzii*, а також інших продуцентів КЛЖК, призводять до розвитку локальних або системних запальних процесів і їх хронізації [43].

Є дані про здатність пригнічувати зростання патогенних клостридій, зокрема виду *C. difficile*, представниками виду *Clostridium scindens*, які мають повний метаболічний шлях для синтезу вторинних жовчних кислот, що інгібують розвиток патогену [5, 42].

Ефективність у деяких випадках фекальної трансплантації при *C. difficile*-асоційованій діареї свідчить про важливу роль повноцінного мікріоіома в протистоянні розвитку цієї інфекції [41, 44].

Сьогодні вже не береться під сумнів той факт, що соматичні прояви старіння організму відбуваються в тісному взаємозв'язку зі зниженням метаболічної активності і надійності механізмів колонізаційної резистентності мікріоіома, зниженням його захисних функцій в протидії інфекційним агентам і розвитку злякисних новоутворень [1].

Встановлено, що мікріоіома взаємодіє з майже 10 % метаболічних шляхів організму людини і що багато метаболітів плазми є похідними виключно метаболізму [45].

Зниження метаболічної активності кишкової мікрофлори призводить до порушення ліпідного обміну, що, у свою чергу, сприяє розвитку гіперхолестеринемії [46, 47]. Внаслідок дефіциту вітамінів, мікроелементів і порушення обмінних процесів, збільшення концентрації продуктів гнильного розпаду білків й інших шкідливих сполук харчового і мікробного походження наростає інтоксикація організму, що неминуче призводить до скорочення періоду активного довголіття і загострення хронічних захворювань [48, 49].

Віковий імунодефіцит в асоціації з таксономічними і функціональними змінами мікріоіома підтримують хронічні запальні процеси і лежать в основі етіології багатьох дегенеративних хвороб, таких як артрити, онкологічні, аутоімунні і психічні захворювання.

З віковими мікріоіома і імуними порушеннями може бути пов'язаний розвиток таких клінічних захворювань, поширених серед літніх людей і які впливають на тривалість життя, як-от інфекції сечових шляхів, пневмонія й інші захворювання дихальних шляхів [20, 23, 38].

Чимало фахівців пов'язують старіння зі зниженням стійкості до стресів і послабленням імуної відповіді (імуное старіння). Пов'язане з віком пониження імуної функції може з часом призводити до пониження імунологічного нагляду над мікробними співтовариствами і до розвитку вікового дисбіозу. З іншого боку, здорова мікріоіома має, вочевидь, сама оберігати здорову імуную функцію в процесі старіння.

Імуная система, що тісно асоціюється з мікріоіома, з віком зазнає серйозних змін. Імуное старіння переважно характеризується зниженою проліферацією Т-лімфоцитів і порушенням активності Т-хелперів, що призводить до погіршення гуморальної відповіді на залежні від Т-клітин антигени [19, 50, 51, 52]. Цим пояснюється підвищена схильність літніх людей до інфекційних хвороб, перебіг яких значно ускладнюється у цієї категорії пацієнтів. Зниження колонізаційної резистентності мікріоіома і послаблення імуних механізмів захисту збільшує ризик транслокації патогенів за межі біотопу. Причому транслокація мікріоіома спостерігається не лише в межах товстого кишківника. Накопичується все більше даних, які дозво-

ляють стверджувати також про зниження бар'єрів в ротовій порожнині, верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, органах дихальної і сечостатевої системи та ін. [3]. Зокрема, багатьма дослідженнями доведено, що бактерії, які асоціюються з атеросклеротичними бляшками, походять з ротової порожнини [53, 54].

Останніми роками пов'язаним з віком змінам в шлунково-кишковій фізіології, мікріоіома і мукозальній імуній відповіді приділяється все більше уваги [25].

Мікріоіома і імуні порушення є причиною важкого перебігу інфекційних захворювань у літніх людей, що нерідко призводить до зловживання антибіотиками. Це може призвести до ускладнення хвороби за рахунок поглиблення мікріоіома розладів, появи в організмі резистентних до лікування популяцій патогенів і сприяти серйозному ризику розвитку псевдомембранозного коліту, що нерідко завершується летально [55].

Під час старіння організму збільшується число аутоімуних захворювань, що виникають внаслідок серйозних порушень, за яких імуная система організму починає атакувати власні клітини і тканини, руйнуючи їх, що, як правило, відбувається на тлі серйозних розладів мікріоіома [56, 57].

З віком збільшується частота ревматоїдного артриту, атрофічного гастриту, аутоімуного тиреоїдиту та ін. Аутоімуні захворювання в літньому віці характеризуються більшою тяжкістю патологічного процесу і його системним характером, що визначає складність лікування і погіршення прогнозу.

Оскільки змінений з віком мікріоіома сприяє активації процесів запалення, багато вікових змін в організмі запропоновано об'єднати під терміном «запальне старіння» (inflamm-aging). Цей збиральний термін включає запальні процеси і захворювання, пов'язані зі старінням, у тому числі загальну атрофію, слабкість, рак і метаболічні розлади, а також неврологічні захворювання [20, 38, 39, 58]. Так, за даними M.J. Claesson et al. (2012), дисбіозні мікріоіома можуть блокувати механізм репарації ДНК [20], що, можливо, призводить до раннього старіння, апоптозу або раку [20].

Нагальною проблемою геронтології є зниження з віком когнітивних здібностей людини і небезпека розвитку різних форм деменції, у тому числі такого важкого розладу психіки, як хвороба Альцгеймера. За приблизними оцінками, нині у всьому світі налічується більше 30 млн пацієнтів, що страждають на цю недугу [59, 60].

Причинно-наслідкові асоціації між мікріоіома і когнітивними порушеннями в старості доки вивчені недостатньо. Встановлено, що в літніх людей спостерігаються зміни в мікріоіома, причому в осіб з когнітивною дисфункцією мікріоіома склад характеризується найменшою різноманітністю [20]. Вважають, що структура мікріоіома, що змінюється у літніх людей, може діяти як модулятор запальних процесів в мозку, з чим пов'язані багато асоційованих з віком неврологічних захворювань, включаючи деменцію і особливо хворобу Альцгеймера. Встановлено, що у пацієнтів з хворобою Альцгеймера зазвичай спостерігається системне запалення з підвищеними рівнями прозапальних цитокінів, а також наявність компонент комплементу в амілоїдних бляшках, що дозволило припустити зв'язок цих процесів з модифікацією мікріоіома [61].

Зокрема, дослідження М. Minter et al. (2016) показали, що лікування мишей антибіотиками широкого спектру дії сприяло зменшенню розміру амілоїдних бляшок, що накопичуються в головному мозку при розвитку хвороби Альцгеймера [62]. Це дозволило авторам зробити висновки про участь окремих представників мікробіома в розвитку і підтримці цієї хвороби.

R. Alonso et al. (2018) ідентифікували широкий спектр бактерій і грибів в мозку осіб, що страждали хворобою Альцгеймера [59]. Вважають, що джерелом колонізації мозку мікроорганізмами можуть бути кишківник або ротова порожнина за рахунок проникнення клітин через слизові оболонки в кров'яне русло, а потім – в ЦНС. Варто зазначити, що специфічні мікробіоми мозку були виявлені також у осіб різного віку, що не страждали на деменцію, проте у пацієнтів з порушеннями в діяльності ЦНС їх склад помітно відрізнявся [59].

Серйозною формою вікової патології є злоякісні новоутворення. Онкологічні захворювання найчастіше виникають у людей літнього віку. На думку онкологів, в старечому віці відбувається накопичення новоутворень, які формуються в організмі упродовж усього життя. Професор В. М. Дільман виявив, що зміни метаболізму, які відбуваються при старінні організму, ідентичні обмінним порушенням, що викликаються хімічними канцерогенами. Ці порушення супроводжуються послабленням імунної системи і збільшенням ризику розвитку онкологічної патології [63].

Наростаючий в літньому віці дефіцит статевих гормонів призводить до посилення деменції, остеопорозу, кардіометаболічного синдрому і атеросклерозу [64].

Однією з вікових проблем у чоловіків є патологія передміхурової залози. За допомогою метагеномного аналізу встановлено, що у пацієнтів з гіперплазією в секреті простати, який в нормі є стерильним, виявляється широкий спектр умовно-патогенних мікроорганізмів. При цьому видовий склад мікрофлори при доброякісній і злоякісній гіперплазії помітно розрізнявся, що підштовхнуло дослідників до висновку про важливу роль мікробіологічного чинника в патофізіології раку простати [64]. У пацієнтів з раком простати мікробна ДНК була також виявлена в тканині передміхурової залози [65]. Існує думка, що в ініціації і прогресі раку простати може відігравати важливу роль хронічне запалення і мікробіомні порушення.

У жінок літнього віку гормональні і метаболічні перебудови призводять до значних морфологічних, функціональних і біохімічних змін в генітальному тракті. Зокрема, дефіцит естрогену в літньому віці у жінок призводить до розвитку остеопорозу, який супроводжується запальними процесами в кістковій тканині і її резорбцією. Проте остеопороз може бути також пов'язаний з рядом захворювань, які вражають як чоловіків, так і жінок. У разі деяких захворювань, наприклад, діабету другого типу і запальної хвороби кишківника, запалення в кістках стає головним керуючим чинником руйнування нормального стану кісткової тканини і ініціації остеопорозу [66].

Передбачається, що в регуляції метаболізму кісткової тканини значну роль грає здатність мікробіома регулювати запальні процеси [67, 68]. Порушення в імунній системі й остеопоротичні зміни протікають паралельно і в їх ос-

нові лежать схожі механізми, пов'язані з дисбалансом між продукцією прозапальних (проостеопоротичних) і проти-запальних (антиостеопоротичних) цитокінів [68].

При зниженні у складі мікробіома кількості цукролітичних бактерій погіршується всмоктування деяких мінералів, зокрема кальцію і фосфору, що відіграють важливу роль в підтримці кісткової тканини.

Передбачається, що у посткліматеричних жінок існує зв'язок між кругообігом жовчних кислот і остеопорозом. Порушення кишкового мікробіома, у тому числі зменшення чисельності бактерій, що продукують гідролази солей жовчних кислот (BSH), може значно змінити метаболізм жовчних кислот і збільшити ризик розвитку остеопорозу [47].

Відома участь порушеного мікробіома в розвитку сечокам'яної хвороби, що нерідко розвивається або ускладнюється в літньому віці. Бактерії виду *Oxalobacter formigenes*, які є нормальними представниками здорового мікробіому кишківника, мають здатність утилізувати оксалати в шлунково-кишковому тракті людини, регулюючи рівень цих сполук в плазмі крові і сечі [34, 69, 70, 71, 72]. У здорових людей в нормі у складі мікробіома кишківника визначається до 5×10^8 КУО/г бактерій виду *Oxalobacter formigenes*. Ця кількість бактерій *O. formigenes* здатна утилізувати 0,5–1,0 г оксалату в добу [73]. При порушенні мікробіома, що зазвичай спостерігається в літньому віці, втрачається здатність до мікробного метаболізму оксалату, що підвищує ризик розвитку сечокам'яної хвороби.

Таким чином, мікробіом з віком зазнає неминучих змін, які обумовлені рядом екзогенних і ендогенних причин. Той факт, що змінений мікробіом є значимою причиною розвитку широкого спектру захворювань, переконливо доведений багатьма дослідженнями. Тому підтримка мікробіому в старості повинна розглядатися як один з найважливіших підходів до поліпшення якості життя людей літнього і старечого віку.

ЗАСОБИ ЗАХИСТУ МІКРОБІОМА ВІД ВІКОВИХ ПОРУШЕНЬ

На думку фахівців, профілактика порушення мікробіому, починаючи з молодого віку, є одним з найважливіших протекторних заходів з поліпшення якості життя населення старшого покоління [74]. На жаль, недостатня увага до необхідності підтримки мікробіома у молодому віці привела до того, що більшість літніх людей страждають істотними мікробіомними порушеннями, що негативно позначаються на якості їх життя. Тому останніми роками помітно зріс інтерес геронтологів до засобів оздоровлення мікробіома, зокрема пробіотикам.

Нині проведена велика кількість досліджень, що підтверджують доцільність використання пробіотиків для поліпшення якості життя осіб літнього віку [1, 16, 48, 75–80].

Доведено, що призначення пробіотиків добре впливає на стан мікробіома, самопочуття і імунний статус літніх людей [77]. Вважають, що регулярне використання пробіотиків сприяє підтримці гомеостатичного стану слизової оболонки кишківника і мікробіоти і є важливим елементом способу життя, націленого на довголіття.

Оскільки чимало пробіотичних складів збагачені різноманітними ферментами, що проявляють активність

відносно компонентів їжі, які важко метаболізуються ферментними системами літньої людини, використання пробіотиків здатне поліпшити травлення. Корисними функціями пробіотиків є пониження продукування газу в кишківнику, підвищення абсорбції іонів епітеліальними клітинами кишківника і зменшення токсичності жовчних солей або пониження рівнів холестерину, завдяки наявності у пробіотиків гідролази жовчних солей [1, 47, 48, 76].

Пробіотичні мікроорганізми посилюють кишковий транзит, у зв'язку з чим пропонується їх регулярний прийом літнім людям, що страждають запорами [1]. Багато цукролітичних пробіотичних штамів містять активну β -галактозидазу й успішно можуть застосовуватися для зменшення дискомфорту від непереносимості лактози, якою страждає багато літніх людей [48].

Зважаючи на імунну недостатність людей літнього віку, велике значення має безпека пробіотиків, використовуваних в геронтології. З визнаних пробіотичних мікроорганізмів, які відповідають критеріям безпеки (група GRAS), головним чином являються бактерії родів *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, а також окремі представники родів *Propionibacterium* і *Streptococcus* (*Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*). Ефективність пробіотичних бактерій цих таксономічних груп при лікуванні літніх людей з різними розладами здоров'я підтверджена у багатьох клінічних випробуваннях [1, 48, 75, 76, 80–82].

Пробіотики набувають особливого значення як засоби, які можуть сприяти зменшенню старіння імунної системи і попередженню деяких пов'язаних з віком хвороб [23, 52, 76, 83]. Показано, що прийом пробіотиків з біфідобактеріями знижує плазматичні рівні ліпополісахариду, покращує толерантність до глюкози і знижує запалення [84]. За даними S. Makino et al. (2010), вживання продукту, що містить живі лактобацили, помітно зменшує у осіб літнього віку частоту респіраторних захворювань [79].

У дослідженні Z. Asemi et al. (2014) встановлено, що регулярне використання пробіотиків сприяє профілактиці метаболічних порушень, що розвиваються в літньому віці, а також знижує ризик розвитку запальних процесів [85].

У літньому віці у зв'язку з порушенням харчування і метаболічними розладами часто спостерігається гіповітаміноз. З огляду на це представляє інтерес здатність окремих пробіотиків синтезувати вітаміни [1, 86, 87, 88]. На відміну від пероральних вітамінних препаратів, встановлена більш висока ефективність вітаміносинтезуючих пробіотиків відносно підтримки гомеостазу [1, 76, 86, 87].

Неабияку зацікавленість привертають дослідження, що свідчать про перспективність використання пробіотиків для профілактики остеопорозу [47, 66, 89–91]. Так, оцінка динамічних і статичних параметрів гістоморфометрії і сироватки крові експериментальних тварин показала, що у відповідь на лікування пробіотиком збільшуються показники маркерів остеобластів в сироватці і динамічні параметри формування кісток [66].

Серед осіб літнього віку широко поширена гіпертензія, яка є серйозним чинником ризику розвитку і ускладнення серцево-судинних захворювань. Низкою досліджень доведена потенційна можливість поліпшення стану хворих за рахунок введення в схеми їх лікування пробіотиків на ос-

нові деяких видів молочнокислих бактерій [92–94]. Імовірна дія пробіотиків пов'язана з вивільненням ними біоактивних пептидів з протигіпертензивними властивостями або інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту за рахунок синтезу специфічних біоактивних пептидів [95].

Виявлено вплив деяких лактобацилярних пробіотиків на підвищення маси м'язів і їх функції на доклінічних тваринних моделях [12, 16, 74, 96]. Проте результати цих досліджень вимагають підтвердження в умовах гериатричної клініки.

Доведена ефективність використання пробіотиків при багатьох інших захворюваннях, широко поширених у людей літнього віку (серцево-судинна і онкологічна патологія, деменція, цукровий діабет та ін.) [1, 3, 19, 22, 99].

Окрім пробіотиків, перспективними засобами оздоровлення мікробіома літніх людей є пребіотики, продукти функціонального харчування і ентеросорбенти.

Найбільш вивченими пребіотиками є фруктоолігосахариди (FOS) і галактоолігосахариди (GOS), які через свої структурні організації не перетравлюються в тонкому кишківнику і ферментуються в товстій кишці анаеробними цукролітичними бактеріями, що сприяє підвищенню рівня їх популяції у складі мікробіома. Мікробна ферментація пребіотичних волокон поставляє макроорганізму КЛЖК, які спричиняють значний позитивний ефект на функцію епітеліальних клітин кишківника. У літніх людей прийом пребіотиків поліпшує здатність засвоювати їжу, збільшує концентрацію у складі мікробіома цукролітичних бактерій, знижує інтенсивність гнильних процесів, нормалізує перистальтику кишківника, маркери імунної функції, що асоціюються зі старінням [1].

Неабиякий інтерес викликає використання з метою оздоровлення мікробіома комплексів пробіотиків з пребіотиками – синбіотиків. Багато фахівців вважають, що пребіотики, синергично взаємодіючи з пробіотиками, зможуть чинити позитивну дію на стан мікробіома і здоров'я кишкового тракту.

Корисними для оздоровлення мікробіома літніх людей є продукти функціонального харчування, особливо пробіотичні кисломолочні продукти. Їх регулярний прийом здатний покращувати всмоктування мінералів, зокрема кальцію. Ці продукти містять в порівнянні з молоком знижену концентрацію лактози, що робить їх доступними для використання особами з дефіцитом синтезу β -галактозидази в тонкій кишці. Крім того, клітини деяких пробіотичних бактерій, використовуваних для ферментації молока, містять активну β -галактозидазу, яка може певною мірою виконувати функцію кишкового ферменту.

До групи засобів оздоровлення мікробіома слід віднести деякі види ентеросорбентів. Механізм їх дії великою мірою обумовлений санацією просвіту кишки і поліпшенням за рахунок цього умов для життєдіяльності фізіологічної мікробіоти.

Ентеросорбція є неінвазивним методом еферентної терапії і при виборі адекватного сорбенту може сприяти ефективному очищенню організму від алергенів, медіаторів, продуктів алергічної або запальної реакції, метаболітів, токсинів, активних перекисних сполук, вірусів та інших шкідливих агентів. Оздоровлення біотопів оптимізує умови для функціонування фізіологічного мікробіома.

Травний тракт, мікробіом, нирки, печінка є основними учасниками детоксикаційних процесів, але при деяких формах патології спостерігається недостатність захисного потенціалу цих органів, що призводить до збільшення частоти інтоксикації організму і порушення детоксикаційних механізмів. Особливо часто зустрічається зниження здатності до знешкодження токсинів у літніх осіб. Зокрема, при старінні помітно зменшується виділення з сечею і жовчю метаболітів і ксенобіотиків внаслідок зменшення інтенсивності детоксикації. За даними В. В. Фролькіса (1988), використання ентеросорбції сприяло збільшенню тривалості життя експериментальних щурів на 43,4 % [100].

Перспективними для використання в геронтології є ентеросорбенти на основі глинистих мінералів, наприклад смектитів, які відрізняються дрібними частками і здатністю формувати гелі, що мають цитомукопротекторні вла-

стивості. Зокрема, в експериментах з використанням лабораторних мишей показана позитивна дія гелю смектиту на організм тварин, що виражалося в зменшенні смертності гризунів, збільшенні тривалості їх життя. Ці позитивні зміни супроводжувалися поліпшенням мікробіомних показників [81].

Таким чином, мікробіом є важливим індикатором здоров'я людини і має вікову специфіку. Зміни мікробіома в літньому віці заслуговують особливої уваги, оскільки вони супроводжуються зростанням популяції потенційно шкідливих мікробів, що посилюють ризик хвороб і смерті. «Омолодження» мікробіома завдяки ширшому застосуванню сучасних оздоровчих засобів може стати одним із інструментів профілактики хвороб, передчасного старіння і значного поліпшення якості життя людей літнього віку.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. Yankovskyy DS, Shyrobokov VP, Dyment GS. Microbiome. Kiev: "Veres O.I.". 2018. 640. [in Russian].
2. Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J Vet Intern Med.* [Internet]. 2018 Jan-Feb [cited 2018 Nov 13]; 32(1):9–25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. DOI: 10.1111/jvim.14875.
3. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacol Res.* [Internet]. 2012 [cited 2017 Nov 2]; 7:1023–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.09.002.
4. Marzetti E, Calvani R, Tosato M, Cesari M, Di Bari M, Cherubini A, et al. Sarcopenia: an overview. *Aging Clinical and Experimental Research.* [Internet]. 2017 Feb [cited 2019 Jan 17]; 29(1):11–17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. DOI: 10.1007/s40520-016-0704-5.
5. McNally L, Brown SP. Building the microbiome in health and disease: niche construction and social conflict in bacteria. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* [Internet]. 2015 Aug 19 [cited 2019 Jan 21]; 370(1675). DOI: 10.1098/rstb.2014.0298.
6. Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, Wang S, Singh R, Kavanagh K, et al. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutr Healthy Aging.* [Internet]. 2018 Jun 15 [cited 2019 Apr 8]; 4(4):267–85. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. DOI: 10.3233/NHA-170030.
7. Seidel J, Valenzano DR. The role of the gut microbiome during host ageing. *F1000Res.* [Internet]. 2018 Jul 16 [cited 2018 Nov 13]; 7. pii: F1000 Faculty Rev-1086. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30057748>. DOI: 10.12688/f1000research.15121.1.
8. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* [Internet]. 2012 Sep 13 [cited 2018 Dec 20]; 489(7415): 242–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972297>. DOI: 10.1038/nature11552.
9. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, Severgnini M, Ostan R, Turroni S, et al. Gut Microbiota and Extreme Longevity. *Curr Biol.* [Internet]. 2016 Jun 6 [cited 2018 July 7]; 26(11):1480–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27185560>. DOI: 10.1016/j.cub.2016.04.016.
10. 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;488:178–84.
11. Kim S, Jazwinski SM. The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology.* [Internet]. 2018 Jul [cited 2019 Jan 16]; 64(6): 513–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30025401>. DOI: 10.1159/000490615.
12. Blaser MJ. The microbiome revolution. *J Clin Invest.* [Internet]. 2014 Oct [cited 2016 May 14]; 124(10):4162–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Blaser>. DOI: 10.1172/JCI78366.
13. Rózsa L, Apari P, Müller V. The microbiome mutiny hypothesis: can our microbiome turn against us when we are old or seriously ill? *Biol Direct* [Internet]. 2015 Jan 14 [cited 2019 Feb 15]; 10(1):3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25585878>. DOI: 10.1186/s13062-014-0034-5.
14. Mackowiak PA. Recycling Metchnikoff: probiotics, the intestinal microbiome and the quest for long life. *Front Public Health* [Internet]. 2013 Nov 13 [cited 2019 Feb 9]; 1:52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25585878>. DOI: 10.3389/fpubh.2013.00052.
15. Metchnikoff E, Mitchell P. *The Prolongation of Life: Optimistic Studies.* London: W. Heinemann; /New York: G.P. Putnam's Sons. 1907.
16. Picca AF, Fanelli A, Calvani R, Mulè G, Pesce V, Sisto A, et al. Gut Dysbiosis and Muscle Aging: Searching for Novel Targets against Sarcopenia. *Mediators of Inflammation.* [Internet]. 2018 Jan 30 [cited 2019 Feb 7]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. DOI: 10.1155/2018/7026198.
17. Osmak GJ, Poltavtsev A, Zaraisky EI. Research of the impact of products of fruits fermentation mixture on physical activity of mice. *International Journal of Nanobiotechnology and Pharmacy.* [Internet]. 2013 May [cited 2019 Jan 13]; 1:36–44. Available from: <https://www.researchgate.net>.
18. O'Toole GA, Kalpan H, Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Annu Rev Microbiol.* [Internet]. 2000 Oct [cited 2018 Aug 9]; 54:49–79. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. DOI: 10.1146/annurev.micro.54.1.49.
19. Woodmansey EJ. Intestinal bacteria and ageing. *J Appl Microbiol.* [Internet]. 2007 May [cited 2018 Nov 30]; 102(5):1178–86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448153>. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2007.03400.x.
20. 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;488:178–84.
21. Shapiro H, Thais CA, Levy M, Elinav E. The cross talk between microbiota and the immune system: metabolites take center stage. *Current Opinion in Immunology.* [Internet]. 2014 Oct [cited 2019 Jan 31]; 30:54–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25064714>. DOI: 10.1016/j.coi.2014.07.003.
22. Reyes A, Haynes M, Hanson N, Angly FE, Heath AC, Rohwer F, et al. Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature.* [Internet]. 2010 Jul 15 [cited 2018 Aug 13]; 466(7304):334–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature09199>. DOI: 10.1038/nature09199.
23. Zapata HJ, Quagliariello VJ. The microbiota and microbiome in aging: potential implications in health and age-related diseases. *J Am Geriatr Soc.* [Internet]. 2015 Apr [cited 2018 Dec 1]; 63(4):776–81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25851728>. DOI: 10.1111/jgs.13310.
24. Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao JZ, et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol.* [Internet]. 2016 May [cited 2019 Apr 13]; 16:90. Available from: <https://docksci.com>. DOI: 10.1186/s12866-016-0708-5.
25. Romeo J, Nova E, Warnberg J, Gymez-Martinez S, Dnaz Ligia LE, Marcos A. Immunomodulatory effect of fibres, probiotics and synbiotics in different life-stages. *Nutr Hosp.* [Internet]. 2010

- May-Jun [cited 2019 Feb 13];25(3):341-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20593114>. DOI: 10.3305/nh.2010.25.3.4517.
- 26.** Kato K, Odamaki T, Mitsuyama E, Sugahara H, Xiao JZ, Osawa R. Age-Related Changes in the Composition of Gut Bifidobacterium Species. *Curr Microbiol*. [Internet]. 2017 Aug [cited 2019 Feb 5];74(8):987-95. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28593350>. DOI: 10.1007/s00284-017-1272-4.
- 27.** Wang F, Huang G, Cai D, Li D, Liang X, Yu T, et al. Qualitative and Semiquantitative analysis of fecal Bifidobacterium species in centenarians living in Bama, Guangxi, China. *Curr Microbiol*. [Internet]. 2015 Jul [cited 2019 Feb 3];71(1):143-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26003628>. DOI: 10.1007/s00284-015-0804-z.
- 28.** Larqué M, Sabater-Molina S, Zamora E. Biological significance of dietary polyamines. *Nutrition*. [Internet]. 2007 Jan [cited 2018 Oct 23];23(1):87-95. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. DOI: 10.1016/j.nut.2006.09.006.
- 29.** Moinard C, Cynober L, De Bandt JP. Polyamines: metabolism and implications in human disease. *Clin Nutr*. [Internet]. 2005 Apr [cited 2018 May 11];24(2):184-97. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.11.001.
- 30.** Bru'ssov H. Microbiota and healthy ageing: observational and nutritional intervention studies. *Microb Biotechnol*. [Internet]. 2013 Jul [cited 2017 Feb 2];6:326-34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23527905>. DOI: 10.1111/1751-7915.12048.
- 31.** Mace JL, Porter RJ, Dalrymple-Alford JC, Wesnes KA, Anderson TJ. Effects of acute tryptophan depletion on neuropsychological and motor function in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol*. [Internet]. 2010 Oct [cited 2018 Apr 14];24(10):1465-72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. DOI: 10.1177/0269881109105721.
- 32.** Rampelli S, Candela M, Turroni S, Biagi E, Colli-no S, Franceschi C, et al. Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing. *Aging (Albany NY)*. [Internet]. 2013 Dec [cited 2018 Oct 3];5(12):902-12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24334635>. DOI: 10.18632/aging.100623.
- 33.** Hazra AB, Han AW, Mehta AP, Mok KC, Osadchiy V, Begley TP, et al. Anaerobic biosynthesis of the lower ligand of vitamin B12. *Proc Natl Acad Sci USA*. [Internet]. 2015 Aug 25 [cited 2019 Mar 11];112(34):10792-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26246619>. DOI: 10.1073/pnas.1509132112.
- 34.** Roh H, Ko HJ, Kim D, Choi DG, Park S, Kim S, et al. Complete genome sequence of a carbon monoxide-utilizing acetogen, *Eubacterium limosum* KIST612. *J Bacteriol*. [Internet]. 2011 Jan [cited 2019 Jan 18];193(1):307-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21036996>. DOI: 10.1128/JB.01217-10.
- 35.** Jeffery IB, Lynch DB, O'Toole PW. Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons. *The ISME Journal*. [Internet]. 2015 Jan [cited 2018 Dec 3];10(1):170-82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26090993>. DOI: 10.1038/ismej.2015.88.
- 36.** Candela M, Turroni S, Biagi E, Carbonero F, Rampelli S, Fiorentini C, Brigidi P. Inflammation and colorectal cancer, when microbiota-host mutualism breaks. *World J Gastroenterol*. [Internet]. 2014 Jan 28 [cited 2018 Oct 16];20:908-22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24574765>. DOI: 10.3748/wjg.v20.i4.908.
- 37.** Quigley EMM. Commentary: synbiotics and gut microbiota in older people – a microbial guide to healthy ageing. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. [Internet]. 2013 Nov [cited 2019 Feb 12];38(9):1141-2. Available from: <https://www.researchgate.net/>. DOI: 10.1111/apt.12495.
- 38.** Kinross J, Nicholson JK. Gut microbiota: dietary and social modulation of gut microbiota in the elderly. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. [Internet]. 2012 Oct [cited 2018 Nov 13];9(10):563-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22945446>. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.169.
- 39.** Ottaviani E, Ventura N, Mandrioli M, Candela M, Franchini A, Franceschi C. Gut microbiota as a candidate for lifespan extension: an ecological/evolutionary perspective targeted on living organisms as metaorganisms. *Biogerontology*. [Internet]. 2011 Dec [cited 2018 Nov 22];12(6):599-609. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. DOI: 10.1007/s10522-011-9352-5.
- 40.** Bindels LB, Beck R, Schakman O, Martin JC, De Backer F, Sohet FM, et al. Restoring specific lactobacilli levels decreases inflammation and muscle atrophy markers in an acute leukemia mouse model. *PLoS One*. [Internet]. 2012 Jun [cited 2018 May 15];7(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0037971.
- 41.** Senior K. Faecal transplantation for recurrent *C. difficile* diarrhoea. *Lancet Infect. Dis*. [Internet]. 2013 Mar [cited 2018 Jul 9];13(3):200-1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550305>.
- 42.** Buffie CG, Bucci V, Stein RR, Mckenney PT, Ling L, Gobourne A, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature*. [Internet]. 2015 Jan 8 [cited 2017 Sep 12];517:205-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25337874>. DOI: 10.1038/nature13828.
- 43.** Ferrer M, Martins dos Santos VAP, Ott SJ, Moya A. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy. *Gut Microbes*. [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2019 Feb 15];5(1):64-70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4049940/>. DOI: 10.4161/gmic.27128.
- 44.** Weissman JS, Coyle W. Stool transplants: ready for prime time? *Curr Gastroenterol Rep*. [Internet]. 2012 Aug [cited 2018 Nov 13];14(4):313-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585070>. DOI: 10.1007/s11894-012-0263-7.
- 45.** Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci*. [Internet]. 2009 Mar 10 [cited 2018 Nov 22];106(10):3698-703. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19234110>. DOI: 10.1073/pnas.0812874106.
- 46.** Jones ML, Tomaro-Duchesneau C, Martoni CJ, Prakash S. Cholesterol lowering with bile salt hydrolase-active probiotic bacteria, mechanism of action, clinical evidence, and future direction for heart health applications. *Expert Opin Biol Ther*. [Internet]. 2013 May [cited 2018 Nov 14];13(5):631-42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23350815>. DOI: 10.1517/14712598.2013.758706.
- 47.** Jones ML, Martoni CJ, Ganopolsky JG, Labbé A, Prakash S. The human microbiome and bile acid metabolism: dysbiosis, dysmetabolism, disease and intervention. *Expert Opin Biol Ther*. [Internet]. 2014 Apr [cited 2018 Nov 15];14(4):467-82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24479734>. DOI: 10.1517/14712598.2014.880420.
- 48.** Yankovskyy DS, Shyrobokov VP, Dyment GS. Integrated role of symbiotic microflora in human physiology. Kiev: "Chervona Ruta-Turs". 2011. 169. [in Russian].
- 49.** Macfarlane GT, Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *J AOAC Int* [Internet]. 2012 Jan-Feb [cited 2019 May 3];95(1):50-60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. DOI: 10.5740/jaoacint.SGE_Macfarlane.
- 50.** Proal AD, Albert PJ, Marshall TG. Autoimmune disease in the era of the metagenome. *Autoimmunity Reviews*. [Internet]. 2009 Jul [cited 2018 Oct 28];8(8):639-44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19393196>. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.02.016.
- 51.** Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr*. [Internet]. 2011 Aug [cited 2018 Nov 15];6(3):261-74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3145061/>. DOI: 10.1007/s12263-011-0218-x.
- 52.** Zhang Y, Wallace DL, de Lara CM, Ghattas H, Asquith B, Worth A, et al. In vivo kinetics of human natural killer cells: The effects of ageing and acute and chronic viral infection. *Immunology*. [Internet]. 2007 Jun [cited 2018 Aug 15];121(2):258-65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2265941/>. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2007.02573.x.
- 53.** Nakano K, Nemoto H, Nomura R, Inaba H, Yoshioka H, Taniguchi K, et al. Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens. *Oral Microbiol Immunol*. [Internet]. 2009 Feb [cited 2018 Oct 19];24(1):64-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. DOI: 10.1111/j.1399-302X.2008.00479.x.
- 54.** Pucar A, Milasin J, Lekovic V, Vukadinovic M, Ristic M, Putnik S, et al. Correlation between atherosclerosis and periodontal putative pathogenic bacterial infections in coronary and internal mammary arteries. *J Periodontol*. [Internet]. 2007 Apr [cited 2018 Nov 13];78(4):677-82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397315>. DOI: 10.1902/jop.2007.060062.
- 55.** Videlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: Probiotics in Antibiotic-Associated Diarrhoea. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. [Internet]. 2012 Jun [cited 2018 Aug 31];35(12):1355-69. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22531096>. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05104.x.
- 56.** Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, Tomaro-Duchesneau C. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics*. [Internet]. 2011 Jul [cited 2018 Aug 16];5:71-86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. DOI: 10.2147/BTT.S19099.
- 57.** Wen L, Ley RE, Volchok PV, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature*. [Internet]. 2008 Oct 23 [cited 2018 Apr 28];455(7216):1109-13.

- Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2574766/>. DOI: 10.1038/nature07336.
- 58. Bischoff SC.** Microbiota and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* [Internet]. 2016 Jan [cited 2017 March 9];19(1):26–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000242.
- 59. Alonso R, Pisa D, Fernández-Fernández AM, Carrasco L.** Infection of Fungi and Bacteria in Brain Tissue from Elderly Persons and Patients with Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* [Internet]. 2018 May 24 [cited 2019 Jan 29];10:159. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00159.
- 60. Pande S, Shitut S, Freund L, Westermann M, Bertels F, Colesie C, et al.** Metabolic cross-feeding via intercellular nanotubes among bacteria. *Nature Communications.* [Internet]. 2015 Feb 23 [cited 2018 Mar 17];6:6238. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. DOI:10.1038/ncomms7238.
- 61. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al.** Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* [Internet]. 2015 Apr [cited 2018 Nov 13];14(4):388–405. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25792098>. DOI:10.1016/S1474-4422(15)70016-5.
- 62. Minter M, Zhang C, Leone V, Ringus D, Zhang X, Zhang X, et al.** Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease. *Scientific Reports.* [Internet]. 2016 Sep 5 [cited 2018 Dec 4];6:300–28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. DOI: 10.1038/srep30028 (2016).
- 63. Dilman VM.** Pathogenetic approaches to prevention of age-associated increase of cancer incidence. *Ann NY Acad Sci.* [Internet]. 1991 Mar 15 [cited 2018 Jan 16]; 621:385–400. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1859098>. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb16994.x.
- 64. Lauretani MF, Ceda GP, Bandinelli S, Bandinelli S, Ling SM, Metter EJ, et al.** Relationship between low levels of anabolic hormones and 6-year mortality in older men: the aging in the Chianti Area (InCHIANTI) study. *Arch Intern Med.* [Internet]. 2007 Nov 12 [cited 2019 Mar 6];167:2249–54. Available from: <https://www.researchgate.net>. DOI: 10.1001/archinte.167.20.2249.
- 65. Krieger JN, Lee SW, Jeon J, Cheah PY, Liang ML, Riley DE.** Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents.* [Internet]. 2008 Feb [cited 2018 Dec 7];31(1):85–90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164907>. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.08.028.
- 66. McCabe LR, Irwin R, Schaefer L, Britton RA.** Probiotic use decreases intestinal inflammation and increases bone density in healthy male but not female mice. *J Cell Physiol.* [Internet]. 2013 Aug [cited 2019 Jan 18];228(8):1793–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. DOI: 10.1002/jcp.24340.
- 67. Ohlsson C, Sjögren K.** Effects of the gut microbiota on bone mass. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* [Internet]. 2015 Feb [cited 2018 Jun 25];26(2):69–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. DOI: 10.1016/j.tem.2014.11.004.
- 68. Sjögren K, Engdahl C, Henning P, Lerner UH, Tremaroli V, Lagerquist MK, et al.** The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J Bone Miner Res.* [Internet]. 2012 June [cited 2019 Jan 24];27:1357–67. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22407806>. DOI: 10.1002/jbmr.1588.
- 69. Jiang J, Knight J, Easter LH, Neiberg R, Holmes RP, Assimos DG.** Impact of dietary calcium and oxalate, and *Oxalobacter formigenes* colonization on urinary oxalate excretion. *J Urol.* [Internet]. 2011 Jul [cited 2018 Oct 21];186(1):135–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21575973>. DOI: 10.1016/j.juro.2011.03.006.
- 70. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al.** Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* [Internet]. 2015 Aug [cited 2019 Feb 10];48:186–94. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25882912>. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.03.016.
- 71. Siva S, Barrack ER, Reddy GP, Thamilselvan V, Thamilselvan S, Menon M, et al.** A critical analysis of the role of gut *Oxalobacter formigenes* in oxalate stone disease. *BJU Int.* [Internet]. 2009 Jan [cited 2019 Feb 10];103(1):18–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021605>. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08122.x.
- 72. Stewart CS, Duncan SH, Cave DR.** *Oxalobacter formigenes* and its role in oxalate metabolism in the human gut. *FEMS microbiology letters.* [Internet]. 2004 Jan 15 [cited 2018 Nov 16];230(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14734158>. DOI: 10.1016/S0378-1097(03)00864-4.
- 73. Kaufman DW, Kelly JP, Curhan GC, Anderson TE, Dretler SP, Preminger GM, et al.** *Oxalobacter formigenes* May Reduce the Risk of Calcium Oxalate Kidney Stones. *J Am Soc Nephrol.* [Internet]. 2008 Jun [cited 2018 Nov 30];19(6):1197–203. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322162>. DOI: 10.1681/ASN.2007101058.
- 74. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al.** Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* [Internet]. 2012 May 9 [cited 2019 Jan 13];486(7402):222–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature11053>. DOI: 10.1038/nature11053.
- 75. Shyrobokov VP, Yankovskyy DS, Dyment GS.** Microbes in biogeochemical processes, evolution of biosphere and human life. Kiev: "Veres O.I.". 2014. 464. [in Russian].
- 76. Yankovskyy DS, Dyment GS.** Microflora and human health. Kiev: "Chervona Ruta-Turs". 2008. 552. [in Russian].
- 77. Eloe-Fadrosh EA, Brady A, Crabtree J, Drabek EF, Ma B, Mahurkar A, Ravel J, et al.** Functional Dynamics of the Gut Microbiome in Elderly People during Probiotic Consumption. *mBio.* [Internet]. 2015 Apr 14 [cited 2018 Aug 21];6(2). Available from: <https://mbio.asm.org/content/6/2/e00231-15>. DOI:10.1128/mBio.00231-15.
- 78. Jones ML, Martoni CJ, Di Pietro E, Simon RR, Prakash S.** Evaluation of clinical safety and tolerance of a *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 supplement capsule: a randomized control trial. *Regul Toxicol Pharmacol.* [Internet]. 2012 Jul [cited 2018 Sep 22];63(2):313–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22561556>. DOI: 10.1016/j.yrtph.2012.04.003.
- 79. Makino S, Ikegami S, Kume A, Horiuchi H, Sasaki H, Orii N.** Reducing the risk of infection in the elderly by dietary intake of yoghurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* OLL1073R-1. *Br J Nutr.* [Internet]. 2010 Oct [cited 2018 Nov 19];104(7):998–1006. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. DOI: 10.1017/S000711451000173X.
- 80. Matsumoto M, Sakamoto M, Benno Y.** Dynamics of fecal microbiota in hospitalized elderly fed probiotic LKM512 yogurt. *Source Microbiology & Immunology.* [Internet]. 2009 Aug [cited 2018 Oct 26];5(8):421–32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2009.00140.x.
- 81. Shyrobokov VP, Poniatovskyy VA, Yavorovskyy OP, Yankovskyy DS, Dyment GS, Bobyr VV.** Influence of gel bentonite on physiological indicators of the white laboratory mice. Medical perspective. 2018. Dec. 28;23,18(4):4–11. [in Ukrainian].
- 82. Matsumoto M, Kurihara S, Kibe R, Ashida H, Benno Y.** Longevity in mice is promoted by probiotic-induced suppression of colonic senescence dependent on upregulation of gut bacterial polyamine production. *PLoS ONE.* [Internet]. 2011 Aug [cited 2018 Dec 5];6(8): e23652. DOI: 10.1371/journal.pone.0023652.
- 83. Dong H, Rowland I, Thomas LV, Yaqoob P.** Immunomodulatory effects of a probiotic drink containing *Lactobacillus casei* Shirota in healthy older volunteers. *Eur J Nutr.* [Internet]. 2013 Dec [cited 2018 Dec 5];52(8):1853–63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23307112>. DOI: 10.1007/s00394-012-0487-1.
- 84. Ley RE.** Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol.* [Internet]. 2010 Jan [cited 2018 May 22];26(1):5–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283333d751.
- 85. Asemi Z, Khorrami-Rad A, Alizadeh SA, Shakeri H, Esmailzadeh A.** Effects of synbiotic food consumption on metabolic status of diabetic patients: a double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. *Clin Nutr.* [Internet]. 2014 Apr [cited 2018 Apr 5]; 33(2):198–203. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.05.015.
- 86. Pompei A, Cordisco L, Amaretti A, Zanon S, Matteuzzi D, Rossi M, et al.** Folate production by bifidobacteria as a potential probiotic property. *Appl Environ Microbiol.* [Internet]. 2007 Feb [cited 2018 Jun 13];73(1):179–85. Available from: <https://www.researchgate.net>. DOI: 10.1128/AEM.01763-06.
- 87. Strozzi GP, Mogna L.** Quantification of folic acid in human feces after administration of Bifidobacterium probiotic strains. *J Clin Gastroenterol.* [Internet]. 2008 Sep [cited 2018 Aug 13];42(3):179–84. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18685499>. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31818087d8.
- 88. Yoon SS, Sun J.** Probiotics, Nuclear Receptor Signaling, and Anti-Inflammatory Pathways. *Gastroenterol Res Pract.* [Internet]. 2011 Jul [cited 2018 Nov 21]; 971938. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21808643>. DOI: 10.1155/2011/971938.
- 89. Britton RA, Irwin R, Quach D, Schaefer L, Zhang J, Lee T, Parameswaran N, McCabe LR.** Probiotic *L. reuteri* treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model. *J Cell Physiol.* [Internet]. 2014 Nov [cited 2017 Jan 22];229(11):1822–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24677054>. DOI: 10.1002/jcp.24636.

90. McCabe L, Britton RA, Parameswaran N. Prebiotic and Probiotic Regulation of Bone Health: Role of the Intestine and its Microbiome. *Current Osteoporosis Reports*. [Internet]. 2015 Dec [cited 2018 Nov 13];13(6):363–71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. DOI: 10.1007/s11914-015-0292-x.
91. Parvaneh K, Ebrahimi M, Sabran MR, Karimi G, Hwei AN, Abdul-Majeed S, et al. Probiotics (Bifidobacterium longum) Increase Bone Mass Density and Upregulate Sparc and Bmp-2 Genes in Rats with Bone Loss Resulting from Ovariectomy. *Biomed Res Int*. [Internet]. 2015 Aug [cited 2018 Nov 13];19(3):155–65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. DOI: 10.1155/2015/897639.
92. Nielsen MS, Martinussen T, Flambard B, Sørensen B, Kim I, et al. Peptide profiles and angiotensin-I-converting enzyme inhibitory activity of fermented milk products: effect of bacterial strain, fermentation pH, and storage time. *Int. Dairy J*. [Internet]. 2009 Mar [cited 2018 Aug 31];19(3):155–65. Available from: <https://www.sciencedirect.com/>. DOI: 10.1016/j.idairyj.2008.10.003.
93. Sun T, Zhao S, Wang H. ACE-inhibitory activity and gamma-aminobutyric acid content of fermented skim milk by *Lactobacillus helveticus* isolated from Xinjiang koumiss in China. *Eur Food Res Technol*. [Internet]. 2009 Feb [cited 2019 Jan 19];228:607–12. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00217-008-0969-9>. DOI: 10.1007/s00217-008-0969-9.
94. Wang L, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Sesso HD. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension*. [Internet]. 2008 Apr [cited 2018 Nov 13];51(4):1073–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18259007>. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107821.
95. Donia MS, Cimermancic P, Schulze CJ, Wieland Brown LC, Martin J, Mitreva M, et al. A systematic analysis of biosynthetic gene clusters in the human microbiome reveals a common family of antibiotics. *Cell*. [Internet]. 2014 Sep 11 [cited 2019 Jan 25];158(6):1402–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25215495>. DOI: 10.1016/j.cell.2014.08.032.
96. Chen YM, Wei L, Chiu YS, Hsu YJ, Tsai TY, Wang MF, et al. *Lactobacillus plantarum* TWK10 supplementation improves exercise performance and increases muscle mass in mice. *Nutrients*. [Internet]. 2016 Apr 7 [cited 2019 Feb 13];8(4):205. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4848674/>. DOI: 10.3390/nu8040205.
97. Sanders ME. Probiotics and microbiota composition. *BMC Medicine*. [Internet]. 2016 Jun 2 [cited 2019 Mar 13];14(1):82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27250499>. DOI: 10.1186/s12916-016-0629-z.
98. Dinan TG, Cryan JF. Microbes, Immunity and Behaviour: Psychoneuroimmunology Meets the Microbiome. *Neuropsychopharmacology*. [Internet]. 2017 Jan [cited 2018 Apr 18];42(1):178–92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27319972>. DOI: 10.1038/npp.2016.103.
99. Marques TM, Patterson E, Wall R, O'Sullivan O, Fitzgerald GF, Cotter PD, et al. Influence of GABA and GABA-producing *Lactobacillus brevis* DPC 6108 on the development of diabetes in a streptozotocin rat model. *Benef Microbes* [Internet]. 2016 Jun [cited 2018 Nov 29];7(3):1–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. DOI: 10.3920/BM2015.0154.
100. Frolkis VV, Nikolaev VG, Paramonova GI, Shchorbitskaya EV, Bogatskaya LN, Stupina AS, et al. (1989). Effect of enterosorption on animal lifespan. *Biomater Artif Cells Artif Organs*.



РЕЗЮМЕ

Мікробіом і старіння людини (огляд літератури)

В. П. Ширококов¹, Д. С. Янковський²,
Г. С. Дымент²

¹ Національний медичний університет
ім. А. А. Богомольця, бул. Тараса Шевченка, 13,
Київ 01601, Україна

² Научно-виробнича компанія
«О. Д. Пролисок», ул. Софіївська, 17а,
с. Велика Ольшанка, Васильківський район,
Київська обл. 08671, Україна

Огляд присвячений вивченню зв'язки мікробіому людини з фізіологічними і патологічними процесами, протікаючими при старінні організму. В останні роки отримано багато переконливих доказів величезного потенціалу впливів мікробіому на різні процеси функціонування організму людини, включаючи поведінку і біохімію мозку. ґрунтуючись на цих даних, фахівці розглядають мікробіом як додатковий орган людини, який, активно беручи участь в травленні, управлінні метаболічними процесами, підтримці цілісності епітеліального бар'єра, розвитку і зміцненні імунної системи і ряду інших фізіологічних функцій, оптимізує умови для нормальної життєдіяльності організму людини в цілому. Старіння розглядається багатьма вченими як хронічний запальний процес, який супроводжується несприятливими змінами структури і функціональної активності мікробіому. Вікові модифікації мікробіому в більшості випадків негативно впливають на стан здоров'я, оскільки призводять до зменшення функціональної активності мікробних спільнот і порушення метаболічної ланки, що грає важливу роль в функціонуванні багатьох органів. Як відомо, в похилому віці багатогранні взаємодії між організмом людини і асоційованими з ним мікробними спільнотами піддаються складним змінам, які можуть призвести до сильних фенотипічних наслідків, включаючи дисбіоз, інфекції,

психосоматичні захворювання і загальне погіршення функціонального стану. Полагають, що глибокі дослідження взаємозв'язку цих процесів з розвитком вікової патології можуть сприяти вирішенню багатьох проблем геріатрії. В огляді наведені сучасні дані, стосуються складу і функціональної активності мікробіоти у людей похилого віку, а також впливу зміненого мікробіому на розвиток захворювань. Проведено аналіз результатів досліджень, стосуються доцільності використання окремих засобів оздоровлення мікробіому при різних формах вікової патології. По думці фахівців, профілактика мікробіомних порушень, починаючи з молодого віку, є одним з найважливіших протекторних заходів по покращенню якості життя населення старшого покоління. В частині, в даний час проведено багато досліджень, результати яких підтверджують доцільність використання пробіотиків для покращення стану здоров'я осіб похилого віку. Показано, що призначення пробіотиків благотворно впливає на мікробіом, самопочуття і імунний статус похилої людини. Полагають, що регулярне використання пробіотиків сприяє підтримці гомеостатичного стану слизової оболонки кишечника і мікробіоти і є важливим елементом способу життя, націленого на довголіття. Крім пробіотиків, перспективними засобами оздоровлення мікробіому похилої людини є пребіотики, продукти функціонального харчування і ентеросорбенти. «Омолодження» мікробіому за рахунок більш широкого застосування сучасних оздоровчих засобів може стати одним з інструментів профілактики захворювань, передчасного старіння і значительного покращення якості життя людей похилого віку.

Ключові слова: мікробіом, старіння, метаболіти, запалення, дисбіоз, імунітет, пробіотики, пребіотики, ентеросорбенти.

Для цитування: Ширококов ВП, Янковський ДС, Дымент ГС. Мікробіом і старіння людини (огляд літератури). *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2019;25(4):463–75. DOI: 10.37621/JNAMSU-2019-4-463-475.

Стаття надійшла в редакцію 9 жовтня 2019 | Направлена на рецензування 12 листопада 2019 | Прийнята в друк 21 грудня 2019