

О.С. Няньковська, д.м.н., професор, С.Л. Няньковський, д.м.н., професор, М.С. Яцула, к.м.н., М.І. Городиловська, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Корекція мікробіому кишечнику як важлива складова антиейдж-стратегії

Старіння – це дуже складний процес, який впливає на широкий спектр фізіологічних, геномних, метаболічних та імунологічних функцій [1, 2]. Протягом десятиліть було відомо, що процес старіння передбачає ослаблення здатності господаря підтримувати стійку й ефективну імунну відповідь і здоровий метаболізм. Однак лише нещодавно прогрес у клітинних і молекулярних дослідженнях дав змогу чіткіше зрозуміти основні механізми й ознаки, що лежать в основі складних процесів вікових порушень імунної системи, як-от запалення та порушення метаболізму.

Дійсно, ці порушення можуть бути одним з основних факторів ризику вікової підвищеної схильності до різних хронічних захворювань, включаючи серцево-судинні розлади, інфекції, захворювання кишечника, аутоімунні хвороби, рак, діабет, ожиріння та нейродегенеративні захворювання [2]. Дослідження старіння останніми роками досягли надзвичайного прогресу: припускається, що перебіг старіння можна контролювати, підтримуючи гомеостаз різних генетичних, біохімічних та імунологічних процесів [3]. Цікаво, що багато клінічних проблем, таких як вплив кількох медикаментів, модифікація харчування та закріп, які зазвичай супроводжують старіння, також тісно пов'язані з порушеннями складу та функцій мікробіому кишечника [4]. Зважаючи на те що мікробіом кишечника тісно пов'язаний з особливостями цілісності кишкового бар'єра, про- та протизапальним балансом кишечника, імунним і серцево-метаболічним станом здоров'я, віссу «кишечник – мозок» [5, 6], клінічні проблеми, асоційовані зі старінням, можуть підвищувати схильність до різних інфекційних і кишкових захворювань, викликаючи зміни мікробіоти в літніх людей (рис. 1). Тобто мікробіота кишечника може бути пов'язана із запальними процесами та віковими хронічними захворюваннями, а отже, може бути використана як мішень для боротьби з процесом старіння [7, 8].

Нещодавня поява високопродуктивних інструментів секвенування генів також показала, що наш геном охоплює майже еквівалентну кількість людських (еукаріотичних) і мікробних (прокаріотичних) генів [9], тим самим зумовлюючи зміну парадигми для орієнтованої на мікробіом прогностичної, діагностичної та терапевтичної медицини. Геномна нестабільність є загальним знаменником старіння [1, 8, 10], проте ще до кінця немає розуміння механізмів, які лежать в основі опосередкованих старінням змін у конфігураціях мікробіому кишечника, та чи є ці мікробні зміни причиною/наслідком старіння.

Розвиток мікробіоти кишечника: хто народився першим – дитина чи її мікробіом?

Мікробна колонізація кишечника людини починається з народження. Проте результати недавніх досліджень свідчать про наявність бактерій у плаценті, амніотичній порожнині, пуповині та меконії. Це дає змогу припустити, що складний процес колонізації мікробіому починається ще внутрішньоутробно [11-18]. У будь-якому разі загально визнано, що основний склад мікробіоти змінюється протягом дитинства, особливо в перші 3 роки життя [15-23]. На склад кишкової мікробіоти впливають різні фактори – спосіб розродження та вигодовування, прийом антибіотиків, дієта й мікробом матері, довкілля [16, 17, 20-22, 24-26]. Відомо, що в немовлят, народжених через природні пологові шляхи, спостерігається рання колонізація лактобактеріями, бактероїдами, що переважно походять із вагінальної та фекальної мікробіоти матері, тоді як у немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину, відзначаються пізніша колонізація та зниження кількості бактероїдів, біфідо- й лактобактерій, до того ж кишечник дитини частіше колонізується *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* та *Escherichia coli* [15, 17, 20-22, 24, 27]. Також у малюків, які отримують лікування антибіотиками,

виявлено нижчі рівні лакто-, біфідобактерій та ентерококів [22, 24]. Відмінності в мікробіомі немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину, можна пояснити декількома факторами, як-от уникнення контакту з вагінальною та каловою мікробіотою матері, довше перебування в лікарні, що збільшує шанси отримати лікарняну мікрофлору, прийом антибіотиків. Спосіб вигодовування є ще одним важливим фактором, який впливає на розвиток мікробіоти кишечника. Тоді як у дітей на грудному вигодовуванні виявляють більше біфідо- та лактобактерій, у немовлят на штучному вигодовуванні – вищу колонізацію бактероїдів, клостридій і протеобактерій [22, 28]. Утім, ці відмінності поступово нівелюються, й загальний склад мікробіоти кишечника стає відносно стабільним після введення твердої їжі в раціон [20, 21, 28]. Надалі харчування виступає головним фактором, який істотно впливає на подальше дозрівання та підтримання складу мікробіоти кишечника протягом усього життя [29, 30].

Мікробіом кишечника та старіння

Кишкові мікроорганізми самі по собі не старіють, але частота супутніх захворювань, пов'язаних із мікробіотою кишок, зазвичай зростає в міру дорослішання організму господаря [8, 31]. Встановлено, що люди похилого віку мають інший профіль мікробіоти кишечника порівняно зі здоровими дорослими. Цю різницю можна пояснити кількома причинами, пов'язаними зі старінням: зміна способу життя та режиму харчування, менша рухливість, ослаблення імунної відповіді, зниження функціональності кишечника, зміна морфології та фізіології кишечника, рецидивні інфекції, госпіталізації та вживання ліків тощо [23, 32-36]. Здебільшого в людей похилого віку різноманітність мікробіоти кишечника та наявність комменсалів (бактероїди, біфідобактерії та лактобацили) зменшуються, тоді як рівні опортуністів, як-от ентеробактерії, *S. perfringens* і *S. difficile*, – збільшуються [23, 33, 36-41]. Проте ці зміни можуть варіювати залежно від географічного

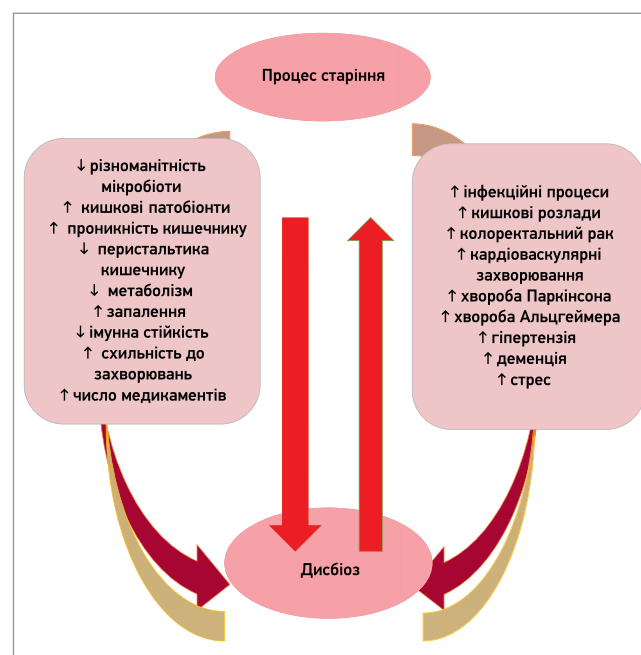
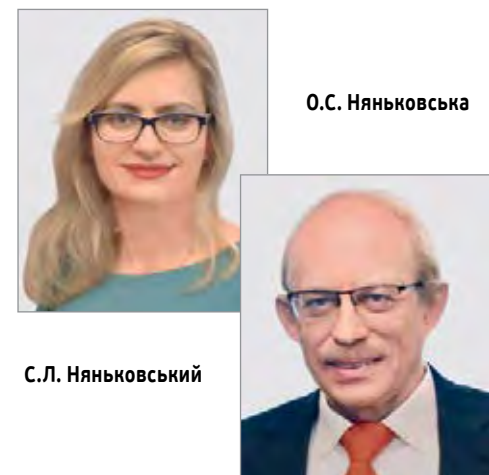


Рис. 1. Двобічний зв'язок між мікробіомом кишечника людини та процесом старіння й потенційними основними та/або супутніми елементами



С.Л. Няньковський

О.С. Няньковська

регіону, оскільки різні результати спостерігалися в популяціях літніх осіб із різних місцевостей [40, 42-45]. Залишається невідомим: дисбіоз кишечника є причиною чи наслідком старіння та пов'язаних із цим процесом запальних розладів. Однак гомеостаз мікробіоти кишечника має вирішальне значення для здорового старіння, а отже, його відновлення може сприяти довголіттю людини [8, 35, 46]. Зважаючи на те що мікробіота кишечника неабияк впливає на численні аспекти здоров'я господаря й що відхилення в різноманітності та функціональності мікробіоти асоціюються з різними запальними станами, варто поглянути на біологію людини з точки зору мікробіоти й розцінювати певні її відхилення як ознаки процесу старіння.

До біології старіння краще підходить, використовуючи функціональний показник віку (рис. 2) [47]. Збільшення хронологічного віку (у напрямку стрілки) пов'язане зі збільшенням філогенетичного багатства мікробіоти кишечника, але збільшення біологічного віку свідчить про зворотну асоціацію. Зі збільшенням біологічного віку гомеостаз мікробіоти кишечника з господарем зменшується, тоді як дисбіоз збільшується. Дисбіотичні зміни передаються господареві за допомогою різних сигнальних шляхів і біоактивних молекул, що або затримує, або спричиняє прозапальну імунну відповідь і вікові дегенеративні патології.

Крім різноманітності мікробіоти, пов'язана з мікроорганізмами знижена метаболічна здатність у похилому віці (зменшення рівня коротколанцюгових жирних кислот – КЛЖК) також може бути пов'язана зі станами, що асоціюються зі старінням, такими як нерегулярні випорожнення кишечника, знижений апетит, слабкість, втрата маси тіла, зниження когнітивних функцій, гіпертензія, дефіцит вітаміну D, діабет, артрит, саркопенія тощо [48-51]. З огляду на те що мікроорганізми-коменсали мають значний вплив на харчування й обмін речовин господаря, а їхні метаболіти (КЛЖК) легко всмоктуються в плазму крізь епітелій кишечника, можна припустити, що мікробіом і його метаболіти здатні впливати на тривалість життя людини [52-55]. Одним з яскравих прикладів опосередкованого мікробіотою впливу на довголіття є метформін, який найчастіше призначається для лікування метаболічних захворювань. Його розглядали як перспективну молекулу проти старіння чи для подовження життя [1, 56].

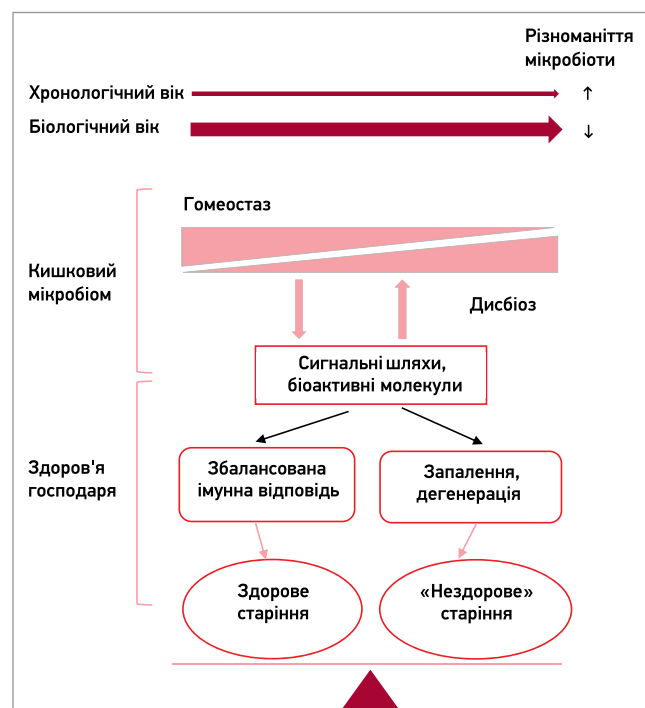


Рис. 2. Біологічний віковий дисбіоз кишечника та старіння

Встановлено, що ефект подовження тривалості життя опосередкований впливом метформіну на бактерії [57], зокрема пригніченням метаболізму фолієвої кислоти [1, 58]. Це дає поштовх для вивчення можливих ефектів мікробіому для антиейдж-терапії [59]. Крім того, в людей похилого віку підвищені рівні інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і С-реактивного протеїну в сироватці крові [60]. Цікаво, що підтримання збалансованого харчування та фізичної активності виявилось корисним у разі зниження когнітивних функцій, саркопенії, втрати маси тіла й інших захворювань, пов'язаних зі старінням [61, 62]. Це додатково підтверджує потенціал втручання у мікробіоту кишечника для здорового старіння.

Мікробіом кишечника та пов'язані зі старінням метаболічні захворювання

Зі старінням населення в усьому світі радикально зросла поширеність метаболічних захворювань. Відомо, що дисбіоз у мікробіомі кишечника та мікробних метаболітах пов'язаний з абераціями цілісності кишкового бар'єра та посиленнями прозапальними цитокінами. Ці елементи також можуть лежати в основі патогенезу та прогресування різних метаболічних захворювань, поширених у людей похилого віку, таких як ожиріння, резистентність до інсуліну, стеатоз печінки, атеросклероз, серцево-судинні захворювання [54, 63]. Зміни в мікробіомі кишечника, що старіє, впливають на вісь «кишечник – мозок», тим самим перешкоджаючи нервовим, ендокринним та імунологічним сигналам між кишечником і мозком через нервову систему кишечника (НСК), що може відігравати роль у разі захворювань центральної нервової системи (ЦНС), як-от розсіяний склероз, аутизм, депресія, тривога [64, 65]. Зміни, пов'язані зі старінням мікробіому кишечника, не завжди спричинені старінням, вони можуть бути зумовлені загальним погіршенням стану здоров'я, що супроводжується недоїданням і вживанням великої кількості ліків, включаючи нестероїдні протизапальні препарати, антибіотики тощо. Деякі дослідники припускають: втрата різноманітності мікробіому радше пов'язана зі слабкістю, що супроводжує старіння, ніж із хронологічним віком як таким [31, 66]. Також показано, що вікові зміни мікробіому кишечника є важливим фактором, який спричиняє вікові патологічні стани, такі як хронічне запалення [67], нейродегенерація [68], цукровий діабет [69], неалкогольна жирова хвороба печінки та серцево-судинні захворювання [70]. Механізми, за допомогою котрих мікробіом кишечника може сприятливо впливати на старіння організму господаря, нині інтенсивно вивчаються за допомогою різних підходів для поліпшення/відновлення еубіозу кишечника з метою покращення здоров'я. Серед цих механізмів безпосередня модуляція мікробіому кишечника, що може зменшити запальні реакції та покращити адаптивні імунні реакції, є основним шляхом стабілізації імуносенесценції. Інші механізми, котрі нібито сприяють цим ефектам, включають посилення антиоксидантної активності, регуляцію відкладення й метаболізму жиру господаря, пригнічення інсулінорезистентності, поліпшення цілісності бар'єра слизової оболонки й імунного гомеостазу, підвищене вироблення КЛЖК, подрібнення пептидів кишечника, що беруть участь у метаболізмі ліпідів і гомеостазі глюкози, а також підвищення регуляції окремих генів, які забезпечують метаболізм ксенобіотиків [66].

Нервова система кишечника та старіння організму господаря

НСК складається з розгалуженої мережі морфологічно та функціонально різноманітних субпопуляцій нейронів, які згруповані в мережі дрібних гангліїв і розкидані по всій довжині мембрани шлунково-кишкового тракту (ШКТ). НСК, безсумнівно, є найбільшим і найскладнішим компонентом периферичної нервової системи в організмі людини [71, 72]. Справді, кишкові нейрони відіграють життєво важливу регуляторну роль у багатьох функціях ШКТ, таких як синхронізація діяльності кишкових клітин, особливості моторики кишечника, всмоктування поживних речовин і секреторні функції клітин, тобто секреція слизу та кишкових гормонів [71, 73, 74]. Нині добре відомо, що НСК ссавців зазнає значних модифікацій після народження та продовжує змінюватися на всіх етапах життя господаря, зберігаючи пластичність із точки зору патофізіологічних функцій [73, 75-77]. Отже, доречно висловити гіпотезу про те, що НСК зазнає певних дегенеративних змін відповідно до змін у фізіології господаря, обміні речовин, мікробіоті й імунній системі під час старіння. Кілька дослідників розмірковували над цим зв'язком і виявили

Лактіале® Мульти – для підтримки імунної системи!*



* Згідно з листком-вкладишем до Лактіале® Мульти.

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції «Лактіале® Мульти» вимогам українського законодавства в галузі харчових продуктів від 31 липня 2019 р. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63; тел.: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86; e-mail: info@farmak.ua / вебсайт: www.farmak.ua

помітну кореляцію між старінням господаря й особливостями НСК; але результати виявилися дещо непослідовними, а точні механізми та питання про причини цих наслідки залишаються не повністю з'ясованими.

Наприклад, зафіксовано значне зниження кількості/функції нейронів власної пластинки стінки кишечника в ході старіння [78, 79]. Однак існує низка досліджень, які не спостерігали дегенерації цих нейронів [80, 81]. Отже, питання про те, чи цілісність/функція НСК старіє під час старіння господаря, залишається дискусійним. Утім, дегенерація НСК, пов'язана зі старінням господаря, а саме виявлення дистрофічних/дегенеративних нервових волокон [81, 82], змінені морфологія кишкових гангліїв [83, 84], акумуляція ліпофусцину (гранули жовто-коричневого пігменту, що містять залишки ліпідів лізосомального травлення) в застарілих кишкових нейронах [84, 85], α-синуклеїн-імунореактивні агрегати та гіперфосфорильований протеїн тау [86], а також збільшене навантаження активними формами кисню в нейронах власної пластинки стінки кишечника [87] відзначалися в багатьох дослідженнях на тваринах. Це чітко вказує на кореляцію між старінням організму господаря та старінням фенотипових змін у НСК. Якщо припустити, що клітини НСК значно відрізняються за своїми морфологічними й функціональними характеристиками, то дуже правдоподібно, що сприйнятливості до впливів, пов'язаних зі старінням, відрізнятиметься між різними типами клітин. Окрім того, оскільки нервові клітини є метаболічно активними, можна припустити, що окисний стрес і пошкодження вільними радикалами безпосередньо чи опосередковано причетні до старіння НСК [88]. Дисрегуляція кальцію може бути ще одним елементом, який лежить в основі старіння НСК, адже виявлено, що експресія кальційзв'язувальних білків у кишкових нервових клітинах знижується в тварин із віком [87, 89]. Також нещодавно повідомлялося про зміни в моделях експресії генів натрієвих каналів у клітинах НСК у ході старіння [90]. Однак особливості, а також ступінь цих вікових змін щодо характеристик і функцій клітин НСК на клітинному та молекулярному рівнях усе ще мають бути підтвержені й повністю з'ясовані. Подальші дослідження є необхідними для розроблення нових методів лікування нейрогастроентерологічних захворювань, пов'язаних із процесом старіння, а також для поліпшення якості життя в старості.

Зважаючи на близькість кишкових нейронів із мікробами, котрі мешкають у ШКТ, очевидно, що НСК асоціюється (можливо, навіть зазнає впливу чи координується) з мікробіотою кишечника. Припускають, що ранній вплив мікробіому в кишечнику є необхідним для постнатального розвитку НСК [91]. Також відомо, що початкова колонізація та гомеостаз гліальних клітин на слизовій оболонці кишечника регулюється його корінною мікробіотою [92]. Мікробіом кишечника зазнає істотних змін під час старіння [34]. Це може бути пов'язано зі зміною рівноваги мікробіоти, тобто зниженим рівнем корисних/коменсалів і підвищеним рівнем умовно-патогенних патобіотів, а також, як наслідок, зміненим набором мікробних метаболітів навколо оболонки кишечника [86]. Такі зміни, пов'язані зі старінням кишкового мікробіому, здатні спричинити запальні процеси в кишечнику, котрі з часом можуть впливати на кишкові нейрони, що призводить до втрати та/або порушення різних фізіологічних і нейрохімічних функцій НСК [93, 94]. Було продемонстровано, що НСК підтримує та сприяє здоров'ю кишечника шляхом модуляції складу його мікробіоти [74]. Крім того, в людей із порушеною перистальтикою можуть розвинути дисбактеріоз і різні патології кишечника [94-96], що свідчить про вагомий вплив НСК на склад його мікробіому. Попри те що чіткі механізми досі незрозумілі, взаємодія між мікробіомом кишечника, клітинами його епітелію, імунною системою слизової оболонки та кишковими нейронами, особливо в контексті осі «кишечник – мозок» і невропатій у похилому віці, є територією подальших досліджень, хоча деякі дані вже інтерпретують [74, 97, 98].

Старіння та кишковий бар'єр і його проникність: чи існує зв'язок?

Кишковий бар'єр – це фізичний і функціональний поділ між навколишнім середовищем і внутрішнім середовищем господаря, а отже, він відіграє вирішальну роль у нашому здоров'ї та розвитку захворювань, регулюючи різні фізіологічні процеси, такі як забезпечення вибіркового проходження необхідних речовин і забезпечення засвоєння/перетравлення поживних речовин, запобігання проникненню патогенних мікроорганізмів, токсинів, антигенів та інших прозапальних речовин в організм (рис. 3) [99-101]. Складається кишковий бар'єр переважно з муцинозного компонента, що секретується клітинами епітелію кишечника, створюючи шар міжклітинних з'єднань (включно зі щільними переходами) (рис. 3А). Кишковий епітелій (кишковий бар'єр) є абсолютно необхідним для регулювання гомеостазу кишечника та підтримки загального стану здоров'я господаря. Отже, будь-яке порушення в гомеостазі цього бар'єра може призвести до шкідливих наслідків, як-от підвищена проникність кишечника (негерметична кишка), посилення тригерів і наслідків запалення, а також порушення мікробіому кишечника (дисбіоз); своєю чергою, це зумовлює підвищений ризик розвитку запальних захворювань ШКТ [102-110] (рис. 3Б).

В умовах еубіозу епітеліальні клітини виробляють антимікробні пептиди (АМП) у відповідь на ІЛ (наприклад, ІЛ-22), а також експресують рецептори для розпізнавання різних сполук (наприклад, Toll-подібні рецептори – TLR). Мікроби в кишечнику регулюють слизову секрецію та вироблення АМП, а також контролюють/посилюють цілісність кишкового бар'єра за рахунок вироблення КЛЖК. Келихоподібні клітини виробляють слиз, щоби стримувати патобіотну інвазію. Лімфоїдні клітини (наприклад, клітини Th17) відіграють певну роль у захисті організму господаря, виробляючи контрольовані масиви ІЛ-22. Дендритні клітини індукують активацію та диференціацію найважливіших В-клітин з утворенням плазматичних клітин, які продукують специфічний для коменсалу ІgА у власній пластинці. ІgА транспортується в просвіт кишечника у вигляді секреторного ІgА (sIgA) через рецептори (полімерні рецептори імуноглобуліну, pIgR), після чого sIgA зв'язується з коменсальними мікробами та розчинними антигенами, тим самим обмежуючи їх прилипання до епітелію слизової оболонки та вихід крізь кишковий бар'єр. Однак у разі дисбіозу та/або старечого дисбіозу змінений склад мікробіоти й ослаблена/порушена проникність кишечника можуть призвести до збільшення виходу різних мікробів і мікробних метаболітів крізь кишковий бар'єр, спричиняючи прозапальні реакції, котрі в результаті збільшують сприйнятливості господаря до різних захворювань [7, 36, 101, 104, 105, 109, 110, 112-114].

Продовження на стор. 66.

О.С. Няньковська, д.м.н., професор, С.Л. Няньковський, д.м.н., професор, М.С. Яцула, к.м.н., М.І. Городиловська, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Корекція мікробіому кишечника як важлива складова антивейдж-стратегії

Продовження. Початок на стор. 64.

Метаболіти як похідні мікробіому при старінні

КЛЖК (бутират, пропіонат й ацетат) мають значний сприятливий вплив на кілька особливостей метаболічного та фізіологічного здоров'я організму господаря: підтримання низького рівня рН, збільшення мікробної біомаси, зростання корисної бактеріальної популяції, регулювання вироблення слизу, підтримання цілісності кишкового бар'єра та гомеостазу кишечника, формування периферичного метаболізму. Основні КЛЖК служать джерелом енергії для ентероцитів товстої кишки, забезпечуючи 5-10% загальної енергії, необхідної здоровому людському організму [115]. Крім того, абсорбований бутират, найбільш вивчений корисний метаболіт, який продукується мікробіомом кишечника, може відігравати захисну роль у разі раку прямої кишки, інгібуючи гістондеацетилазу, що здатна стимулювати проліферацію колоректальних ракових клітин [116]. Пропіонат сприяє глюконеогенезу в печінці, допомагає регулювати синтез холестерину, а також запобігає розвитку раку, що може метастазувати в печінку [117]. Ацетат діє як субстрат для ліпогенезу печінки та синтезу холестерину, допомагає в регуляції кровотоку товстої кишки, має превентивне значення в канцерогенезі печінки [118].

Спосіб харчування, прийом ліків, склад мікробіому кишечника зазнають істотних змін під час старіння, тому метаболічне середовище кишечника, а саме рівень мікробних метаболітів, також неминуче погіршується з віком. Відомо, що порівняно з молодими особами, в людей похилого віку рівень КЛЖК є нижчим. Зменшення вироблення КЛЖК у товстій кишці корелює з меншим споживанням клітковини та лікуванням антибіотиками в похилому віці [119]. Крім того, в довгожителів зменшується число бактерій, які продукують бутират [120]. Таке зниження рівня КЛЖК у кишечнику (можливо, через змінений раціон літніх людей) може спричиняти зростання популяції бактерій, здатних розкладати муцин, збільшуючи тим самим можливість потрапляння патобіонтів у слизову оболонку кишечника [120]. Отже, зниження рівня КЛЖК у літньому віці може збільшити сприйнятливість до запальних захворювань, таких як хвороба Крона та неспецифічний виразковий коліт. Вікове зниження рівня КЛЖК може також впливати на імунне здоров'я господаря, що в результаті здатне спричинити різні захворювання кишечника в людей похилого віку. Встановлено, що знижений рівень бутирату пов'язаний із низкою запальних кишкових захворювань [4, 116, 119, 120-122]. З огляду на те що метаболічне

здоров'я господаря погіршується в літньому віці, цілком імовірно, що це частково може бути пов'язано зі змінним рівнем КЛЖК у кишці. Наприклад, знижений рівень бутирату може діяти на чутливість до інсуліну та витрати енергії, впливаючи на активність мітохондрій [123]. Знижений рівень пропіонату може впливати на кишковий глюконеогенез і нейронний ланцюг «кишечник – мозок» через рецептор GPR-41 [124]. Припускають також, що зменшення кількості КЛЖК-продуковувальних бактерій здатне модулювати нейроімунну активацію [125].

Пробіотики та пребіотики для досягнення довголіття

Не дивно, що мікробна екосистема кишечника нині привертає значну увагу в контексті розроблення нових стратегій стосовно забезпечення здорового старіння та добробуту людей похилого віку. Проте концепція маніпуляції мікробіомом кишечника для здорового старіння може бути датована ще ХХ ст., коли І.І. Мечников висунув гіпотезу, що вікові захворювання – це насамперед наслідки дії реактивних фагоцитів, які пошкоджують здорові тканини у відповідь на наявність автотоксинів у кишечнику, й що відновлення мікрофлори кишечника шляхом регулярного прийому йогурту може сприяти здоровому старінню [126]. Хоча причинно-наслідковий зв'язок іще не встановлено, наявні дані про зв'язок між мікробіомом кишечника, харчуванням і системним запаленням свідчать, що дієтичні втручання для врегулювання складу та різноманітності мікробіоти можуть сприяти здоровому старінню та довголіттю [34, 127]. У цьому контексті пробіотики та пребіотики є перспективними кандидатами для розроблення харчових стратегій для антивейдж-терапії.

Пробіотики – це живі мікроорганізми, котрі при введенні їх у достатній кількості приносять користь здоров'ю господаря [128]. Пребіотики – це неперетравлювані харчові інгредієнти, котрі вибірково стимулюють ріст та/або активність однієї або обмеженої кількості бактерій у товстій кишці [129]. Цікаво, що загальна мета як пробіотиків, так і пребіотиків є подібною, а саме – відновлення та/або підтримання гомеостазу мікробної екосистеми кишечника, що може бути особливо важливим у похилому віці [34, 119]. Оскільки пребіотики є «улюбленою» їжею для пробіотиків, їх поєднання як синбіотиків для профілактичного та терапевтичного впливу на здоров'я можна передбачити для поліпшення стану кишечника та загального здоров'я [46, 130]. Ферментація пребіотиків пробіотиками, головним чином біфідо- та лактобактеріями, підвищує рівень КЛЖК у кишечнику, особливо бутирату, що чинить імуномодулювальні

та протизапальні ефекти [131]. Це може бути важливо для людей похилого віку, оскільки вони вже переживають імунну старість і мають підвищений ризик розвитку різних інфекцій і захворювань [132, 133].

Більшість пробіотичних продуктів засновані на одному чи декількох штамів лакто- та біфідобактерій, тоді як пребіотики зазвичай містять складні вуглеводи, такі як інулін, галактоолігосахариди, фруктоолігосахариди [134]. Пробіотики та пребіотики збільшують кількість біфідо- й лактобактерій у кишечнику, тим самим позитивно змінюючи склад мікробіоти кишечника в літніх людей [135-137], що певною мірою сприяє профілактиці захворювань, пов'язаних зі старінням, як-от діарея, спричинена *S. difficile*, закреп, респіраторні та шлунково-кишкові інфекції [138-141]. Ці профілактичні ефекти пояснюються імуномодулювальною та протизапальною діями пробіотиків, а саме підвищеною активністю НК (природних кілерів), посиленням фагоцитозом, що може лежати в основі покращення імунного старіння [132, 142-144].

Отже, пробіотики можна застосовувати для модуляції вікового дисбалансу мікробіоти кишечника та введення штамів зі специфічними ефектами, що сприяють підтриманню здоров'я. Основними перевагами пробіотиків у людей похилого віку є профілактика діарейних захворювань, захист від патогенних мікроорганізмів, посилення бар'єрної функції кишечника, поліпшення моторики ШКТ і запальних кишкових розладів, імуномодулювальні ефекти та профілактика раку товстої кишки [145, 146]. Зважаючи на позитивні ефекти пробіотиків, зокрема на процес старіння людського організму, доповнення ними харчового раціону, зокрема літніх людей, є дуже доречною.

На ринку України є дієтична добавка Лактіале® Мульти, що включає 14 штамів пробіотичних бактерій із доведеною ефективністю (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactococcus lactis ssp. lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus salivarius*) – сумарно $2,0 \times 10^9$ колонієутворювальних одиниць пробіотичних мікроорганізмів в одній капсулі. Усі штами мають розшифрований геном і код безпеки (PXN), а також тестовані на кислотостійкість, резистентність до низького рН, здатності до адгезії, інгібувальної дії щодо патогенів.

Корисна дія штаму Лактіале® Мульти є доведеною:

- *B. longum* нормалізує тривожну поведінку; зменшує збудливість кишкових нейронів, може надсилати сигнали до ЦНС, активуючи вагусний шлях на рівні ЦНС; зменшує пошкодження ДНК, що може спровокувати розвиток злоскісних клітин [147];

- *L. rhamnosus* впливає на рівень ГАМК у певних ділянках мозку; знижує рівень стрес-індукованого гормону кортикостерону, внаслідок чого нормалізується поведінка, пов'язана з тривожністю та депресією; поліпшує маркери метаболічного синдрому [148-150];

- *B. subtilis* чинить вплив на специфічний імунітет завдяки активації Т- та В-лімфоцитів і вивільненню з останніх IgG та IgA; посилення неспецифічного імунітету пов'язано з активацією макрофагів і вивільненням із них прозапальних цитокінів, підвищенням бар'єрної функції слизової оболонки кишечника;

- *B. bifidum* знижує утворення в кишечнику метаболітів, які мають канцерогенний потенціал, – нітритів, нітрозамінів, крезолу, індолу, аміаку; зменшує ураження печінки [148].

Доведена ефективність штамів на ферментацію: вони продукують молочну кислоту з вуглеводів для ферментації поживних речовин.

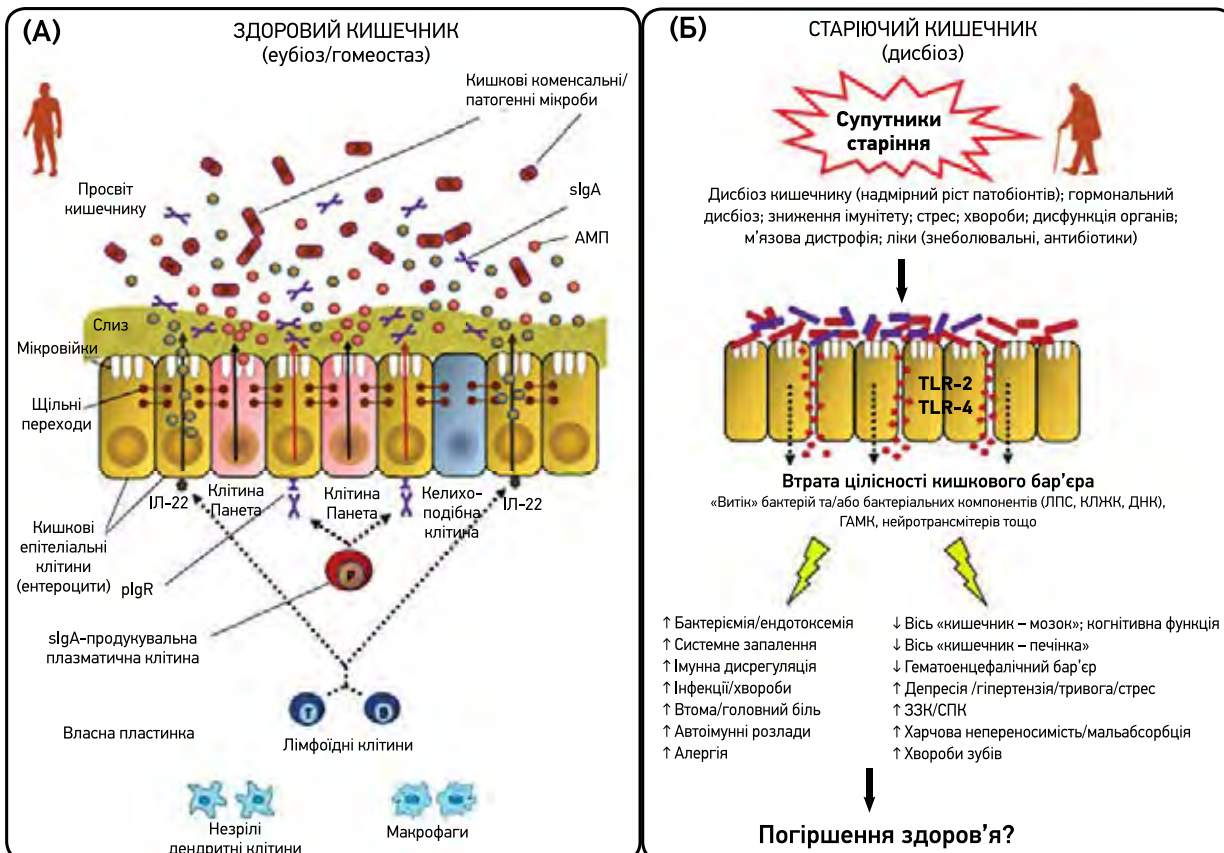


Рис. 3. Особливості еубіозу (А) та дисбіозу, пов'язаного з процесом старіння (Б) [111]

Примітки: АМР – антимікробні протеїни; ЛПС – ліпополісахариди; ЗЗК – запальні захворювання кишечника; СПК – синдром подразненого кишечника.

Завдяки появі високопродуктивного секвенування та метагеномних інструментів нині починає розкриватися здорова, або «ідеальна», конфігурація мікробіому кишечника, що допомагає зрозуміти складність і функціональність мікробів у здоров'ї та при різних захворюваннях. З огляду на надзвичайно швидкі темпи дослідження елементів мікробіоти кишечника можна спрогнозувати, що невдовзі ми зможемо дізнатися, який мікроб що, чому та як робить. І тоді з'явиться можливість завчасного передбачення ризику розвитку дисбіозу кишечника та пов'язаних із ним захворювань. Це дасть змогу своєчасно відновити мікробіом, сформувати стійку та здорову мікробіоту для забезпечення максимально можливого рівня здоров'я та продуктивності при старінні людини.

Список літератури знаходиться в редакції.