

УДК 579.61+579.253

Моложавая О.С., Ивахнюк Т.В., Макаренко А.Н.

ВЛИЯНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА НА МИКРОФЛОРУ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко,
Сумской государственной университет

В обзоре приводятся данные экспериментальных исследований качественного и количественного состава микрофлоры кишечника человека при физиологическом старении организма. Микрофлора кишечника служит биомаркером инволютивных изменений гомеостаза при старении и в тоже время способствует развитию различных заболеваний: воспалительных заболеваний кишечника, сахарного диабета, метаболического синдрома, ожирения, заболеваний печени, опухолевых, аутоимунных и нейродегенеративных процессов. Данные об изменениях состава микрофлоры кишечника с возрастом несколько противоречивы, что связано с использованием различных методов исследования и с различными факторами (страна, традиции питания, экологические факторы и т.д.), влияющими на экологию кишечной микрофлоры. Важными и перспективными направлениями профилактики различных заболеваний являются подходы, направленные на сохранение полезных бактерий в кишечнике человека в течение всей жизни.

Ключевые слова: микрофлора кишечника, возрастные изменения.

У каждого человека после рождения формируется индивидуальная микрофлора организма, с которой он проживает всю жизнь. В организме взрослого человека общее количество микроорганизмов более чем в 10 раз превышает количество его собственных клеток. Наш организм – это целая планета для населяющих его жителей-микроорганизмов. Количественное соотношение между различными микробными сообществами характеризуется определенной стабильностью и динамическим равновесием. В условиях полного здоровья физиологическое равновесие качественного и количественного состава микрофлоры называется «эубиозом» или «нормобиоценозом» [46,63]. В настоящее время роли нормальной микрофлоры организма в поддержании здоровья человека уделяется большое внимание. Не вызывает сомнения тот факт, что нормальная микрофлора человека выполняет многочисленные функции по поддержанию нормального гомеостаза организма, обеспечивая бактериостатический, противовирусный эффекты, давая полноценную защиту организму от возбудителей инфекционных заболеваний; участвуя в поддержании энергетического, метаболического и ионного гомеостаза организма; регулируя перистальтику кишечника; участвуя в противоопухолевой защите, стимулируя иммунную систему человека, синтезируя многочисленные биологически активные вещества [11,17,35,64]. В физиологическом смысле значение микрофлоры для человека ничуть не меньше, чем значение любого другого жизненно важного органа. Известно, что количественно наиболее представленной в организме является кишечная микрофлора [35]. В последнее десятилетие значительно возрос научный интерес к изучению взаимодействий и взаиморегуляторных механизмов между микробиотой желудочно-кишечного тракта и функционированием различных систем организма – пищеварительной, нервной, эндокринной, иммунной [21,34,52,55]. Особенно актуальным это направление стало с

развитием новых молекулярно-генетических методов анализа, позволяющих изучать представительство практически всех культивируемых и некультивируемых видов микроорганизмов [26,39]. Микрофлора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) формируется практически сразу после рождения ребенка, как результат прохождения через родовые пути матери и многочисленных контактов после рождения. Уже в 2-х летнем возрасте ребенок имеет микрофлору по составу очень близкую к микрофлоре ЖКТ взрослых. Окончательное формирование микрофлоры ЖКТ происходит в подростковый период, и на протяжении всей жизни человека сложное симбиотическое сообщество микроорганизмов остается достаточно стабильным [35]. Изменение микрофлоры происходят под действием различных эндогенных и экзогенных факторов: особенностей питания, климато-географических условий, возраста и состояния здоровья, приема антибиотиков и т.д. Микробиота организма служит биомаркером изменений гомеостаза организма и в тоже время может способствовать развитию различных заболеваний и синдромов: сахарного диабета, метаболического синдрома, ожирения, заболеваний печени, воспалительных заболеваний кишечника, опухолевых, аутоимунных и нейродегенеративных заболеваний [18, 35, 52, 55, 63, 64].

Микрофлора желудочно-кишечного тракта и физиологическое старение организма.

Достижения в области науки и медицины, а также повышение уровня жизни приводят к устойчивому увеличению продолжительности жизни населения, а также росту процента населения пожилого и старческого возраста. Последние сообщения свидетельствуют о том, что более одной трети населения Европы к 2050 году будут составлять люди в возрасте 65 лет и старше [16]. Поддержание здорового образа жизни в старости, развитие стратегий правильного питания, профилактика развития различных заболеваний, ассоциированных с возрастом, яв-

ляется серьезной проблемой современной медицины. Экспериментальные исследования показывают, что с возрастом человека происходят изменения видового состава микрофлоры кишечника [67]. Недостаточные исследования возрастных изменений состава микрофлоры кишечника затрудняют четкое понимание влияния этих изменений на состояние здоровья организма и микробную популяцию, что замедляет выработку возможных профилактических и терапевтических стратегий, которые смогли бы свести к минимуму или исключить такие изменения. С возрастом происходит физиологическое старение организма, сопровождающееся изменением условий существования микробиома. По мере развития возрастных инволютивных процессов у людей происходит количественные и качественные изменения микрофлоры кишечника. Следует также отметить, что в литературе встречаются определенные расхождения и противоречия относительно количественных показателей для разных видов микроорганизмов, населяющих кишечник пожилых людей. Это может объясняться различием методических подходов, применяемых для изучения состава микрофлоры кишечника – бактериологического культурального и молекулярно-биологического. С одной стороны, недостатком культуральных методов является возможность выделения микробных культур только 25% видов бактерий, обитающих в кишечнике, с другой стороны, недостатком анализа копий 16S rRNA является наличие у некоторых бактерий одного рода нескольких оперонов rRNA и поэтому генные копии не могут быть пересчитаны в количественные показатели для микроорганизмов [39,45,31].

Физиологическое старение организма сопровождается серьезной функциональной и органической перестройкой органов пищеварительной системы и всех остальных систем жизнеобеспечения: сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, эндокринной, иммунной и др. В пожилом возрасте органы пищеварения претерпевают функциональные и структурные изменения, что позволяет желудочно-кишечному тракту приспособляться к меняющимся условиям жизни и деятельности организма. Развиваются явления нарушения координация и снижения эффективности нервной, гормональной, иммунной и прочих звеньев регуляции их основных функций [22,46].

Пищеварительная система и старение. В процессе старения организма человека развиваются различные функциональные и структурные нарушения в деятельности пищеварительной системы организма. Они проявляются слабостью жевательной мускулатуры, атрофией ее ткани, инволютивными процессами в слизистой оболочке полости рта и в твердых тканях верхней и нижней челюсти, что приводит к расшатыванию и потере зубов. В пожилом и старческом возрасте наблюдается заметное угнетение фун-

циональной активности слюнных желез, что приводит к недостаточной продукции ферментов, слизи, ряда биохимических компонентов, необходимых для пищеварения. Для лиц пожилого и старческого возраста характерны процессы прогрессирующей атрофии мышц и слизистой оболочки пищевода. Это приводит к ослаблению тонуса пищевода, ухудшению прохождения пищи по нему, к развитию дискинезии. Старение организма сопровождается снижением всех функций желудка: уменьшением объема желудочного сока, продукции соляной кислоты и ферментов. В слизистой оболочке желудка в этот период происходит существенная инволютивная перестройка, она заключается в уменьшении кровоснабжения желудка, изменении нормальной гистологической структуры слизистой оболочки с развитием дистрофических и атрофических процессов ткани, угнетении защитной способности стенки желудка. Важной особенностью возрастных изменений желудка является снижение моторно-эвакуаторной деятельности органа. В условиях сниженной кислотности желудочного сока, длительной задержки пищи в полости желудка в старческом возрасте создается благоприятная ситуация для возникновения бродильных процессов в желудочно-кишечном тракте как следствие сниженной бактерицидной активности желудочного сока. Возникает усиленное газообразование с отрыжкой и повышением давления в желудке, чувство переполнения и тяжести в подложечной области. Инволютивные изменения в поджелудочной железе заключаются в прогрессирующей атрофии ткани органа, замещении клеток, секретирующих ферменты и другие компоненты панкреатического сока, соединительной тканью. Из года в год уменьшается суммарное количество функционирующих клеток поджелудочной железы, снижается объем продуцируемого ею секрета [13,33,66]. Все это отражается на качестве пищеварения: в условиях дефицита панкреатических и желудочных ферментов в кишечнике происходит неполное переваривание всех химических ингредиентов пищевого комка – белков, жиров, углеводов. Наиболее значительные изменения при старении происходят в двигательной функции кишечника [46]. Снижается тонус его стенки, ослабляется сила перистальтических волн, ухудшается продвижение кишечного содержимого. В основе отмеченных явлений лежит процесс прогрессирующей инволютивной атрофии мускулатуры стенки кишечника, ухудшение кровоснабжения ткани. Кроме того, у лиц пожилого и старческого возраста постепенно угнетается переваривающая и всасывательная способность слизистой оболочки кишечника, развиваются явления атрофии структур слизистой оболочки кишечника, особенно ее ворсинок. Это снижает площадь слизистой оболочки, на которой происходят основные процессы переваривания и всасывания расщепленных ферментами

химических компонентов. Следствием является недостаточность пищеварения, дефицит в организме белков, витаминов, минеральных веществ, микроэлементов [22,33]. Приведенные особенности функциональных и структурных изменений органов пищеварения у лиц пожилого и старческого возраста, как правило, носят медленно развивающийся характер и характеризуются индивидуальными особенностями. Неизбежно, что все эти изменения влияют негативно на микробиологию кишечной микрофлоры с развитием дисбиоза кишечника [63]. Дисбиоз характеризуется количественными и качественными изменениями микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Этот патологический процесс зависит от целого ряда факторов. Во-первых, вследствие уменьшения кислотности желудочного сока и падения синтеза печенью желчи снижается защита желудочно-кишечного тракта от проникновения в кишечник патогенных бактерий, грибов, вирусов, других представителей кишечной микрофлоры. Наиболее часто развивается синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, который характеризуется мальдигестией и мальабсорбцией. Во-вторых, ограничение людьми пожилого и старческого возраста объема питания, особенно за счет продуктов растительного происхождения, содержащих пищевую клетчатку, на фоне ослабленной моторной деятельности кишечника создает, с одной стороны, оптимальные условия для размножения бактерий и других микроорганизмов, чужеродных для кишечника, а с другой – для угнетения полезной бактериальной микрофлоры. Снижение колонизационной резистентности слизистой кишечника приводит к нарушению ее локальных и системных функций, прежде всего защитной функции ингибирования роста патогенов и снижения ферментативных, синтетических, иммуномодулирующих свойств. Повышается интенсивность эндогенных токсических состояний организма, приводящих к ранним эндокринным нарушениям и обострению хронических заболеваний. У женщин, например, дисбаланс кишечной микрофлоры на фоне гормональных нарушений усугубляет дисбаланс обмена кальция и, приводит к осложнениям в постклимактерическом периоде, увеличивая риск развития остеопороза, пагубно влияет на микробиоценоз влагалища и провоцирует развитие инфекционных заболеваний мочеполовой системы [13,63]. Развитие дисбиоза кишечника сопровождается бродильными процессами с образованием большого количества газов, вздутием кишечника. Избыточное газообразование приводит к усилению запоров, всасыванию в кишечнике и поступлению в кровь избыточного количества токсинов, которые не успевают обезвредить нарушенная бактериальная флора кишечника [13]. Высокие концентрации в крови этих веществ вызывают у пожилых людей нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы (повы-

шение артериального давления, учащение приступов стенокардии, нарушение ритма сердечной деятельности и т. д.), способствуют ухудшению общего самочувствия, настроения, сна, вызывают повышенную утомляемость.

В большинстве исследований, посвященных изучению особенностей качественного и количественного состава резидентной кишечной микрофлоры, отмечено, что у лиц пожилого возраста наблюдается уменьшение количественного содержания бифидобактерий и лактобактерий [12,15, 16,59]. Бифидобактерии и лактобактерии относятся к числу важных и полезных видов толстого кишечника. Снижение количества бифидобактерий является одним из наиболее значительных изменений в кишечнике в пожилом возрасте. Такое снижение может привести к угнетению иммунных реакций в кишечнике, снижению колонизационной резистентности и к повышенной восприимчивости к развитию желудочно-кишечных инфекций. В отношении лактобактерий результаты различных авторов противоречивы. По мнению G. Reuter, основные виды лактобактерий – *L. gasseri* и *L. reuteri*, определяются в доминирующем количестве как у детей, так и у взрослых, что свидетельствует об отсутствии возрастных изменений видов выделяемых лактобацилл и их количества [54]. В публикациях других авторов сообщается о росте числа и видового разнообразия молочнокислых бактерий с увеличением возраста человека и антибиотикотерапии [42,43]. Способность лактобацилл выживать после лечения антибиотиками подтверждает их ценность в качестве пробиотиков, особенно при антибиотик-ассоциированной диарее. С другой стороны, присутствие многочисленных генетических элементов-плазмид, транспозонов и вставок последовательностей у различных лактобацилл может потенциально обеспечивать механизмы для распространения генов устойчивости к антибиотикам в кишечной экосистеме [12,67]. Среднее общее количество анаэробов в фекальных материалах пожилых людей остается относительно стабильным, однако, часто наблюдаются изменения в процентном соотношении бактерий различных родов [6]. Многочисленные исследования показали, что с возрастом происходят количественные изменения представительства бактерий рода *Bacteroides* у здоровых пожилых лиц по сравнению со здоровыми молодыми людьми [12,28]. Это явление неслучайно и объяснимо приемом большого количества антибиотиков в течение жизни [29]. Изменения в составе важных популяций бактерий на уровне видов могут быть оценены, как следствие изменения метаболической активности у пожилых людей [24]. Увеличение протеолитических бактерий, таких как фузобактерии, пропионибактерии и клостридии, в кишечнике пожилых людей, может указывать на тенденцию к развитию гнилостных процессов в толстой кишке, главным образом у пациентов,

подвергшихся антибактериальной терапии. Род *Clostridium* включает гетерогенную группу микроорганизмов с весьма разнообразными типами питания и требованиями к местам обитания [32]. Ранее было замечено снижение процента клостридий в кишечнике у молодых и пожилых пациентов в результате использования антибиотика ципрофлоксацина. Однако многие исследования показали, что у пожилых пациентов происходит увеличение клостридий в сочетании со значительным повышением видового разнообразия, особенно после антибиотикотерапии [43]. Эубактерии имеют сложные потребности в питании, и некоторые представители этого рода филогенетически связаны с клостридиями. Наблюдалось их увеличение у пожилых волонтеров [12]. Увеличение эубактерий может иметь последствия для здоровья человека в связи с возможным увеличением потенциально вредных метаболитов в кишечнике в результате различных микробных трансформаций органических веществ [47-49]. Кроме того, инокулированный внутрибрюшинно материал из клеток *Eubacterium aerofaciens* вызывал артрит у крыс [8]. Если это может происходить в естественных условиях, то эти бактерии могут способствовать увеличению количества артритов у пожилых людей. Было доказано, что при старении в кишечнике происходит заметный рост факультативных анаэробов, особенно после лечения антибиотиками [12]. Некоторые исследования показали, что множество энтеробактерий, стрептококков, стафилококков и дрожжей были найдены в группе здоровых пожилых людей. Энтерококки, которые ранее не были выделены ни у одного здорового пожилого человека, были найдены в больших количествах у доноров, принимавших антибиотики [3].

В работах Тонкушиной Л.В. был проведен анализ микрофлоры кишечника у пожилых (60-74 года) и людей старческого возраста (75-89 лет), проживающих в крупном промышленном городе [4]. Было показано, что определенные роды бактерий встречаются с относительным постоянством у всех возрастных групп - это представители родов *Bifidobacterium*, *Lactobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus*. С возрастом возрастала частота высева бактерий родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus*, *Clostridium* и *Citrobacter*, а также грибов рода *Candida*, при этом с возрастом увеличивалось количество аэробов, уменьшалось количество лакто- и бифидобактерий. В биоценозе кишечника лиц пожилого возраста изменялись свойства бактерий рода *Escherichia*, значительно возрастала частота высева из фекалий гемолитических лактозонегативных штаммов, особенно это характерно было для лиц старческого возраста в отличие от пожилых и особенно лиц из группы сравнения, имеющих возраст 45-59 лет. При этом авторам показалось интересным отметить факт постоянного количественного соот-

ношения *E. coli* и *B. bifidum*, наблюдаемого у группы сравнения и измененного обратно пропорционально в группе пожилого и старческого возраста. При исследовании микрофлоры кишечника лиц с патологией пищеварения установлено, что частота микробиологических нарушений у больных была весьма значительна и варьировала от 78 % у лиц пожилого до 98% у лиц старческого возраста. Сопоставление микрофлоры кишечника лиц обследуемых групп показало, что при патологии органов пищеварения отмечались достоверное уменьшение облигатных представителей анаэробной флоры - бифидо- и лактобактерий и увеличение как обсемененности, так и частоты встречаемости условно-патогенных бактерий, слабо ферментирующих и гемолитических кишечных палочек и энтерококков. При этом наиболее часто диагностировали кандидозный, протейный и стафилококковый дисбактериоз. Менее часто в биоценозе встречались клебсиеллы, энтеробактеры, цитробактеры. В работах также были исследованы метаболические особенности некоторых представителей нормофлоры у лиц пожилого и старческого возраста в сравнении с группой контроля [4]. У людей по мере старения изменяется биологический профиль эшерихий за счет снижения метаболической активности. Достоверно было показано увеличение числа штаммов *E. coli*, обладающих декарбоксилазной активностью в фекалиях лиц старческого возраста. При этом средний уровень активности глутамат- и аргининдекарбоксилазы снижался, а лизиндекарбоксилазы повышался. Анализ полученных данных показал, что имелось достоверное повышение кислотности кишечного содержимого у людей старческого возраста, что создает условия для усиления декарбоксилазной активности микрофлоры. Повышение кислотности фекалий у людей может определяться содержанием органических кислот. Сравнение средних значений выявило более высокое содержание органических кислот в фекалиях людей старческого возраста по сравнению с группой 45-59 лет. Высокие цифры содержания органических кислот в фекалиях лиц среднего и старческого возраста указывали на выраженность процессов брожения в толстой кишке, что может влиять на поддержание воспалительных процессов в слизистой оболочке. Определение большого количества муцина и белка в фекалиях людей старческого возраста по сравнению с контрольными группами может быть объяснено тремя причинами: 1. Увеличением количества отторгающихся клеток кишечного эпителия, содержащих значительное количество гликопротеидов. 2. Повышенным процессом слизиобразования в ответ на изменение кислотности кишечного содержимого. 3. Изменением способности кишечной микрофлоры деградировать муцин. Причиной повышенного содержания органических кислот в фекалиях людей старческого возраста может быть наруше-

ние гидролиза и всасывания углеводов в тонкой кишке [4].

Изменение состава кишечной микрофлоры при старении человека констатируют в научных исследованиях последних лет не только при помощи классических микробиологических подходов, но и с помощью новых молекулярно-генетических методов исследования количества бактериальных генных копий в фекалиях при помощи *real-time PCR* или *FISH* анализа (*fluorescence in situ hybridization*) [30,31,45,46]. С развитием новых молекулярно-генетических технологий стало возможным идентифицировать многочисленные виды бактерий, колонизирующих различные биотопы тела у людей, не поддающиеся культивированию. Исследования последнего десятилетия, проведенные с использованием метагеномного подхода, показали, что у здоровых взрослых до 90% численного состава микрофлоры приходится на бактерии филумов *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [65]. Филум *Firmicutes*, объединяющий в основном грамположительные строго анаэробные бактерии, представлен в микрофлоре преимущественно тремя классами: *Clostridia*, *Erysipelotrichia* и *Negativicutes*, а также классом *Bacilli*. Наиболее многочисленными представителями этого филума в составе микрофлоры являются роды *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Blautia*, *Dorea*, *Roseburia*, *Coprococcus*, *Clostridium* (класс *Clostridia*), *Turicibacter*, *Catenibacterium* (класс *Erysipelotrichia*), *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* (класс *Bacilli*), а также *Veillonella*, *Megamonas*, *Dialister* и *Phascolarctosbacterium* (класс *Negativicutes*). Филум *Bacteroidetes* – это группа анаэробных грамотрицательных бактерий, включающая три основных класса: *Bacteroidia*, *Flavobacteria* и *Sphingobacteria*. В микробиоценозе кишечника человека присутствует лишь класс *Bacteroidia*, представленный множеством родов, среди которых наиболее часто выявляемыми являются *Bacteroides*, *Prevotella*, *Barnesiella*, *Alistipes*, *Odoribacter* и *Parabacteroides*. Другие таксономические группы бактерий, присутствующие в составе микрофлоры здорового взрослого человека, включают филум *Actinobacteria* (роды *Bifidobacterium*, *Collinsella*), *Proteobacteria* (роды *Escherichia*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Desulfovibrio*) и некоторые другие филумы, формирующие минорный и переменный сегмент микрофлоры.

Молекулярно-генетические исследования показали, что в пожилом возрасте происходят количественные изменения, а именно отмечается уменьшение количества таких родов бактерий, как *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и *Lactobacillus*, что полностью подтверждает более ранние исследования. Если в составе микрофлоры кишечника взрослого организма содержится 4–5 видов рода *Bifidobacterium*, то в пожилом возрасте встречается лишь один доминирующий вид этого рода: *Bifidobacterium adolescentis*, либо

Bifidobacterium angulatum и *Bifidobacterium longum* [23,29]. Одним из объяснений снижения представителей *Bifidobacterium* у пожилых людей является снижение их адгезии из-за изменения химического состава и структуры слизистой оболочки толстой кишки [15]. Кроме того, у детей и взрослых лиц отличается видовой состав бифидобактерий. Например, для детей более характерны виды *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. Breve* и *B. parvulorum*, тогда как для взрослых – чаще всего четыре разных варианта *B. adolescentis* [5]. При этом исследование количества бактериальных генных копий в фекалиях не подтверждает снижения колонизации кишечника бифидобактериями у пожилых здоровых лиц [45]. Выявлено, что наблюдаемые с возрастом изменения приводят к низкому разнообразию и изменению соотношений бактерий на уровне видов рода *Bacteroides* [9,23]. С возрастом наблюдается увеличение количества факультативных анаэробов, что также подчеркивает различия кишечной микрофлоры у взрослого и пожилого организма [23,27,67]. Исследования показали, что микрофлора кишечника способствует экстракции дополнительной энергии путем бактериальной ферментации углеводов пищи до моносахаридов и короткоцепочечных жирных кислот [38]. У новорожденного ребенка короткоцепочечные жирные кислоты в толстой кишке практически отсутствуют. Их количество достигает «взрослых» значений только к 2 годам жизни [40], а уменьшение наблюдается у пожилых, что частично ассоциировано с низким потреблением пищевых волокон [20]. Mariat et al. провели сравнительную оценку соотношений бактерий *Firmicutes/Bacteroidetes* в трех возрастных группах людей. Было выявлено, что МК существенно различается у детей и взрослых, также у взрослых и пожилых [51]. С возрастом в толстом кишечнике увеличивается количество клостридий и энтеробактерий [30,46]. Энтеробактерии могут способствовать продукции токсинов и канцерогенов в процессе анаэробного обмена белка [46]. У пожилых лиц определяется также увеличение количества фузобактерий и эубактерий в фекалиях. Фузобактерии участвуют в разложении аминокислот и способствуют образованию аммиака и индоллов, тогда как эубактерии, метаболизируя желчные кислоты, также способствуют образованию токсических продуктов [53]. У пожилых лиц уменьшается также количество видов рода *Bacteroides* [41]. Эти бактерии отвечают за утилизацию углерода и переваривание полисахаридов в толстой кишке, изменения на уровне видов популяции *Bacteroides* могут нарушать метаболический профиль микрофлоры.

В работе Biagi E., Nylund L., Candela M. et al. [61] проводились исследования фекальной микрофлоры в трех возрастных группах здоровых волонтеров: взрослые (20–40 лет), пожилые люди (60–80 лет) и долгожители (старше 100 лет).

Уникальность этого сравнительного исследования заключалась во введении наряду с молодыми и пожилыми взрослыми группы долгожителей. Анализ микрофлоры, которая сосуществует с организмом более 100 лет, позволил выявить, что изменения в экосистеме кишечника, с точки зрения состава и разнообразия, не имеет линейной зависимости от возраста. Было показано, что разница в составе микрофлоры кишечника молодых взрослых и пожилых людей удивительно мала по сравнению с разницей в составе микрофлоры у долгожителей и пожилых людей. Микрофлора у долгожителей характеризовалась низким разнообразием видового состава. 93% микробиома составляли представители *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. Тем не менее, по сравнению с более молодыми взрослыми, наблюдались изменения в соотношении подгрупп филума *Firmicutes* - уменьшение представителей *Clostridium* кластера XIVa, увеличение представительства *Bacilli* и изменением состава *Clostridium* кластера IV. Кроме того, микрофлора кишечника долгожителей обогащается представителями филума *Proteobacteria*, многие из которых представлены патогенными видами [56,57]. Они считаются незначительным компонентом экосистемы кишечника человека, но при некоторых обстоятельствах, например, воспаление, могут вызывать развитие различных патологий. В работе утверждается, что пороговый возраст, когда происходят значимые изменения микрофлоры желудочно-кишечного тракта, - 75-80 лет. При этом во всех возрастных группах представительство филума *Bacteroidetes* осталось неизменным во всех возрастных группах, что противоречит предварительно полученным данным как с использованием культуральных методов, так и с использованием технологии HiTChip [14]. Возможно, эти расхождения результатов связаны с демографическими и географическими различиями исследуемой популяции людей (география страны, особенности питания и т.д.). В работе также отмечается снижение представительства *Clostridium* кластера XIVa и перегруппировки состава *Clostridium* кластера IV у долгожителей по сравнению с пожилыми и молодыми взрослыми, что также подтверждается и результатами других работ [9,44,10]. В частности, у долгожителей наблюдались изменения в популяции бутират-продуцирующих бактерий, количество этих бактерий снижалось. Бутират является короткоцепочечной жирной кислотой и в основном производится в кишечнике представителями филума *Firmicutes*: *Clostridium* кластеров IV и XIVa [51,60], которые играют важную роль в экологии кишечника, поскольку бутират представляет собой основной источник энергии для энтероцитов и участвует в защите слизистой при воспалительных заболеваниях кишечника [7]. Они включали *Ruminococcus obeum*, *Roseburia intestinalis*, *E. ventriosum*, *E. rectale*, *E. hallii* (принадлежащие

к *Clostridium* кластер XIVa), *Papillibacter cinnamovorans* и *F. prausnitzii*. (принадлежащие к *Clostridium* кластер IV). В тоже время бутират-продуценты *Anaerotruncus colihominis* (*Clostridium* кластер IV) и *Eubacterium limosum* (*Clostridium* кластер XV) у долгожителей были увеличены. Авторы считают, что особый интерес представляют бактерии *F. prausnitzii*, количество которых снижается у долгожителей, поскольку для данного вида ранее показана противовоспалительная активность [19,37]. Еще одна особенность экосистемы кишечника долгожителей - это увеличение количества факультативных анаэробов, принадлежащие к *Fusobacterium*, *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Micrococcaceae*, и многим представителям филума *Proteobacteria*. Такие оппортунистические виды, особенно энтеробактерии, процветают в среде воспаленного кишечника [50,66], и, как показано в большинстве работ, увеличиваются у людей пожилого возраста [67].

Авторы обнаружили значительное снижение количества бифидобактерий у долгожителей по сравнению с молодыми взрослыми, что коррелирует с более ранними работами [16, 67].

Таким образом, данные об изменениях состава микрофлоры кишечника с возрастом несколько противоречивы, что связано с использованием различных методов и возможно с различными факторами (страна, традиции питания, экологические факторы и т.д.), влияющими на экологию кишечной микробиоты. Причинами изменений микробиоценоза с возрастом могут быть физиологические инволютивные процессы: уменьшение желудочного кислотообразования, нарушение продукции и выделения желчи, панкреатических и кишечных ферментов, нарушение периодичности моторной деятельности пищеварительного канала и др. Изменения секреторной и моторной функций пищеварительного тракта ведут к изменению видового состава резидентной микрофлоры толстого кишечника и способствуют микробному заселению желудка и тонкой кишки. Кроме того, пожилые лица подвержены действию других факторов, способствующих изменениям состава микробиоты кишечника, - изменениям в режиме двигательной активности, питания, состава употребляемой пищи; наличие различных сопутствующих заболеваний; медикаментозному лечению сопутствующих заболеваний (прием нестероидных противовоспалительных препаратов и др.), лечение антибиотиками. Возрастное изменение микрофлоры ведет не только к нарушению процессов пищеварения в толстом кишечнике и к связанному с ним ухудшению утилизации энергетических субстратов, снижению всасывания витаминов и микроэлементов, но и к ослаблению эффективности колонизационной резистентности, развитию хронических воспалительных процессов в кишечной стенке, способствующих развитию различных патологических состояний: ожи-

рению, сахарному диабету, метаболическому синдрому, нейродегенеративным, аутоиммунным и другим заболеваниям. Нарушение состава кишечной микрофлоры, наряду с изменениями в функционировании лимфоидной ткани кишечника, может повышать риск возникновения у пожилых людей различных инфекций и онкологических заболеваний. Исследование состава микрофлоры желудочно-кишечного тракта, а также понимание того, как увеличивается процент пожилых людей в развитых странах, открывает новые возможности для разработок новых подходов профилактики и терапии дисбиотических нарушений с применением различных препаратов на основе полезных бактерий. Первые попытки обосновать пробиотические подходы были сделаны И.И. Мечниковым, который считал, что молочнокислые бактерии способствуют долголетию и улучшению здоровья. Он считал, что «кишечная аутоинтоксикация» и возникающие вследствие неё токсические вещества могут быть нейтрализованы с помощью замены проеулитических микробов, таких как клостридии, на полезные микроорганизмы. На основе кислomолочных продуктов, полученных после ферментации молока бактерией, которую он назвал «Болгарской палочкой», И.И. Мечников разработал специальную диету. Множество исследований, проведенных в выборках здоровых пожилых людей, показали перспективность использования пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков с целью сохранения полезных бактерий в кишечнике человека в течение всей жизни [3, 4, 45].

Литература

1. Диетология. Руководство. 4-е изд. / Под редакцией Барановского А.Ю. - СПб. : Питер, 2013. - 1024 с.
2. Конев Ю.В. Дисбиоз в пожилом и старческом возрасте / Ю.В. Конев, Л.Б. Лазебник, Л.Г. Каган [и др.] // Клин. геронтология. - 2001. - № 9. - С. 7-12.
3. Паршиков И.А. Влияние старения на микрофлору кишечника / И.А. Паршиков, А.М. Полтавцев, Г.Ж. Осьмак // Молодой ученый. - 2013. - №11. - С. 201-204.
4. Тонкушина Л.В. Аутофлора кишечника у пожилых и людей старческого возраста, проживающих в крупном промышленном городе : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 03.00.07 «Микробиология» / Л.В. Тонкушина. - Волгоград, 2009. - 22 с.
5. Corr S.C. Bacteriocin production as a mechanism for the anti-infective activity of *Lactobacillus salivarius* UCC118 / S.C. Corr, Y. Li, C.U. Riedel [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. - 2007. - Vol. 104, № 18. - P. 7617-7621.
6. Bornside G.H. Stability of human fecal flora / G.H. Bornside // Am. J. Clin. Nutr. - 1978. - Vol. 31. - P. 5141-5144.
7. Thibault R. Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases: a transport deficiency / R. Thibault, F. Blachier, B. Darcy-Vrillon [et al.] // Inflamm Bowel Dis. - 2009. - Vol. 16. - P. 684-695.
8. Severijnen A.J. Cell wall fragments from major residents of the human intestinal flora induce chronic arthritis in rats / A.J. Severijnen, R. van Kleef, M.P. Hazenburg, J. van de Merwe // J. Reumatol. - 1989. - Vol. 16. - P. 1061-1068.
9. Bartosch S. Characterization of Bacterial Communities in Feces from Healthy Elderly Volunteers and Hospitalized Elderly Patients by Using Real-Time PCR and Effects of Antibiotic Treatment on the Fecal Microbiota / S. Bartosch, A. Fite, G.T. Macfarlane [et al.] // Applied and Environmental Microbiology. - 2004. - Vol. 70, № 6. - P. 3575-3581.
10. Zwieler J. Combined PCR-DGGE fingerprinting and quantitative-PCR indicates shifts in fecal population sizes and diversity of *Bacteroides*, *bifidobacteria* and *Clostridium* cluster IV in institutionalized elderly / J. Zwieler, K. Liszt, M. Handschur [et al.] // Experimen. Gerontol. - 2009. - Vol. 44. - P. 440-446.
11. Amaral F.A. Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain / F.A. Amaral, D. Sachs, V.V. Costa [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci USA. - 2008. - Vol. 105, № 6. - P. 2193-2197.
12. Woodmansey E.J. Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic treated elderly subjects / E.J. Woodmansey, M.T. McMurdo, C.T. Macfarlane [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. - 2004. - Vol. 70. - P. 6113-6122.
13. Cummings J.H. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon / J.H. Cummings, G.T. Macfarlane // J. Appl. Bacteriol. - 1991. - Vol. 70. - P. 443-459.
14. Rajilic-Stojanovic M. Development an application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults / M. Rajilic-Stojanovic, H.G.H. Heilig, D. Molenaar [et al.] // Environ Microbiol. - 2009. - Режим доступа <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2784037/>
15. He F. Differences in Composition and Mucosal Adhesion of *Bifidobacteria* Isolated from Healthy Adults and Healthy Seniors / F. He, A.C. Ouwehand, E. Isolauri [et al.] // Current Microbiology. - 2014. - Vol. 43, № 5. - P. 351-354.
16. Mueller S. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study / S. Mueller, K. Saunier, C. Hanisch [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. - 2006. - Vol. 72. - P. 1027-1033.
17. Antunes L.C. Effect of antibiotic treatment on the intestinal metabolome / L.C. Antunes, J. Han, R.B. Ferreira [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. - 2011. - Vol. 55, № 4. - P. 1494-1503.
18. Everard A. Diabetes, obesity and gut microbiota / A. Everard, P. D. Cani // Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology. - 2013. - Vol. 27, № 1. - P. 73-83.
19. Sokol H. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn's disease patients / H. Sokol, B. Pigneur, L. Watterlot [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci USA. - 2008. - Vol. 105. - P. 16731-16736.
20. Laurin D. Fibre intake in elderly individuals with poor masticatory performance / D. Laurin, J. Brodeur, J. Bourdages [et al.] // J. Can. Dent. Assoc. - 1994. - Vol. 60, № 5. - P. 443-449.
21. Forsythe P. Gut microbes as modulators of the neuro-immuno-endocrine system / P. Forsythe // Pharma Nutrition. - 2013. - Vol. 1, № 4. - P. 115-122.
22. Franceschi C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? / C. Franceschi // Nutr. Rev. - 2007. - Vol. 65. - P. S173-S176.
23. Françoise Gavini C.C. Differences in the Distribution of *Bifidobacterial* and *Enterobacterial* Species in Human Faecal Microflora of Three Different (Children, Adults, Elderly) Age Groups / C.C. Françoise Gavini // Microbial Ecology in Health and Disease. - 2001. - Vol. 13, № 1. - P. 40-45.
24. Gibson G.R. Use of a three-stage continuous culture system to study the effect of mucin on dissimilatory sulfate reduction and methanogenesis by mixed populations of human gut bacteria / G.R. Gibson, J.H. Cummings, G.T. Macfarlane // Appl. Environ. Microbiol. - 1988. - Vol. 54. - P. 2750-2755.
25. Guigoz Y. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment / Y. Guigoz, J. Doré, J. Schiffrin // Curr. Op. Clin. Nutr. Metab. Care. - 2008. - Vol. 11. - P. 13-20.
26. Hamady M. Microbial community profiling for human microbiome projects: tools, techniques, and challenges / M. Hamady, R. Knight // Genome Research. - 2009. - Vol. 19, № 7. - P. 1141-1152.
27. Hébuterne X. Gut changes attributed to ageing: effects on intestinal microflora / X. Hébuterne // Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. - 2003. - Vol. 6, № 1. - P. 49-54.
28. Hooper L.V. Bacterial contributions to mammalian gut development / L.V. Hooper // Trends Microbiol. - 2004. - Vol. 12. - P. 129-134.
29. Hopkins M.J. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with *Clostridium difficile* infection / M.J. Hopkins, G.T. Macfarlane // J. Med. Microbiol. - 2002. - Vol. 51. - P. 448-454.
30. Yatsunenko T. Human gut microbiome viewed across age and geography / T. Yatsunenko, F.E. Rey, M.J. Manary [et al.] // Nature. - 2012. - Vol. 486. - P. 222-227.
31. Blottière H.M. Human intestinal metagenomics: state of the art and future / H.M. Blottière, W.M. de Vos, S.D. Ehrlich [et al.] // Current Opinion in microbiology. - 2013. - Vol. 16, № 3. - P. 232-239.
32. Ljungberg B. Influence of ciprofloxacin on the colonic microflora in young and elderly volunteers: no impact of the altered drug absorption / B. Ljungberg, I. Nilsson-Ehle, C. Edlund [et al.] // Scand. J. Infect. Dis. - 1990. - Vol. 22. - P. 205-208.
33. Macfarlane G.T. Influence of retention time on degradation of pancreatic enzymes by human colonic bacteria grown in a 3-stage continuous culture system / G.T. Macfarlane, J.H. Cummings, S. Macfarlane [et al.] // J. Appl. Bacteriol. - 1989. - Vol. 67. - P. 520-527.
34. Geuking M.B. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses / M.B. Geuking, J. Cahenzli, M.A.E. Lawson [et al.] // Immunity. - 2011. - Vol. 34, № 5. - P. 794-806.

35. Kinross J. M. Gut microbiome-host interactions in health and disease / J.M. Kinross, A.W. Darzi, J.K. Nicholson // *Genome Medicine*. - 2011. - Vol. 3, № 3. - article 14.
36. Louis P. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine / P. Louis, H.J. Flint // *FEMS Microbiol. Lett.* - 2009. - Vol. 294. - P. 1–8.
37. Sokol H. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota / H. Sokol, P. Seksik, J.P. Furet [et al.] // *Inflamm bowel Dis.* - 2009. - Vol. 15. - P. 1183–1189.
38. Manco M. Gut Microbiota, Lipopolysaccharides and Innate Immunity in the Pathogenesis of Obesity and Cardiovascular Risk / M. Manco, L. Putignani, G.F. Bottazzo // *Endocrine Reviews*. - 2010. - Vol. 31, № 6. - P. 817–844.
39. Gill S.R. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome / S.R. Gill, M. Pop, R.T. De Boy [et al.] // *Science*. - 2006. - Vol. 312. - P. 1355–1359.
40. Midtvedt A. Production of Short Chain Fatty Acids by the Intestinal Microflora During the First 2 Years of Human Life / A. Midtvedt, T. Midtvedt // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. - 1992. - Vol. 15, № 4. - P. 395–403.
41. Rosberg-Cody E. Mining the Microbiota of the Neonatal Gastrointestinal Tract for Conjugated Linoleic Acid-Producing Bifidobacteria / E. Rosberg-Cody, R.P. Ross, S. Hussey [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology*. - 2004. - Vol. 70, № 8. - P. 4635–4641.
42. Mitsuoka T. Intestinal flora and aging / T. Mitsuoka // *Nutr. Rev.* - 1992. - Vol. 50. - P. 438–446.
43. Mitsuoka T. The fecal flora of man I. Communication: the composition of the fecal flora of ten healthy human volunteers with special reference to the *Bacteroides fragilis*-group and *Clostridium difficile* / T. Mitsuoka, K. Hayakawa // *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg.* - 1972. - Vol. 261. - P. 43–52.
44. Hayashi H. Molecular analysis of fecal microbiota in elderly individuals using 16S rDNA library and T-RFLP. / H. Hayashi, M. Sakamoto, M. Kitahara [et al.] // *Microbiol. Immunol.* - 2003. - Vol. 47. - P. 557–570.
45. Bienenstock J. New insights into probiotic mechanisms / J. Bienenstock, G. Gibson, T.R. Klaenhammer [et al.] // *Gut Microbes*. - 2014. - Vol. 4, № 2. - P. 94–100.
46. O'Toole P.W. Gut microbiota: Changes throughout the lifespan from infancy to elderly / P.W. O'Toole, M. J. Claesson // *International Dairy Journal*. - 2009. - Vol. 20, № 4. - P. 281–291.
47. Parshikov I.A. Microbial transformation of antimalarial terpenoids / I.A. Parshikov, A.I. Netrusov, J.B. Sutherland // *Biotech. Adv.* - 2012. - Vol. 30, № 6. - P. 1516–1523.
48. Parshikov I.A. Microbial transformation of azaarenes and potential uses in pharmaceutical synthesis. / I.A. Parshikov, A.I. Netrusov, J.B. Sutherland // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* - 2012. - Vol. 95, № 4. - P. 871–879.
49. Parshikov I.A. Microbial transformations of antimicrobial quinolones and related drugs / I.A. Parshikov, J.B. Sutherland // *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* - 2012. - Vol. 39, № 12. - P. 1731–1740.
50. Pédrón T. Commensals, bacterial pathogens and intestinal inflammation: an intriguing ménage à trois / T. Pédrón, P. Sansonetti // *Cell Host & Microbes*. - 2008. - Vol. 3. - P. 344–347.
51. Barcenilla A. Phylogenetic relationships of butyrate-producing bacteria from human gut / A. Barcenilla, S.E. Pryde, J.C. Martin [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* - 2000. - Vol. 66. - P. 1654–1661.
52. Lee Y.K. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis / Y.K. Lee, J.S. Menezes, Y. Umesaki [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. - 2011. - Vol. 108, № 1. - P. 4615–4622.
53. Quigley E. The motor response to intestinal resection: motor activity in the canine small intestine following distal resection / E. Quigley, J. Thompson // *Gastroenterology*. - 1993. - Vol. 105. - P. 791–798.
54. Reuter G. The *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* microflora of the human intestine: composition and succession / G. Reuter // *Curr. Issues Intest. Microbiol.* - 2001. - Vol. 2, № 2. - P. 43–53.
55. Kamada N. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease / N. Kamada, S. Seo, G. Chen [et al.] // *Nature Reviews Immunology*. - 2013. - Vol. 13, № 5. - P. 321–335.
56. Round J.L. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease / J.L. Round, S.K. Mazmanian // *Nat. Rev. Immunol.* - 2009. - Vol. 9. - P. 313–323.
57. Sansonetti P. Debugging how bacteria manipulate the immune response / P.J. Sansonetti, J.P. Di Santo // *Immunity*. - 2007. - Vol. 26. - P. 149–161.
58. Sansonetti P.J. Learning tolerance while fighting ignorance / P.J. Sansonetti, R. Medzhitov // *Cell*. - 2009. - Vol. 138. - P. 416–420.
59. Mariat D. The *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio of the human microbiota changes with age / D. Mariat, O. Firmesse, F. Levenez [et al.] // *BMC Microbiol.* - 2009. - № 9. - P. 123.
60. Pryde S.E. The microbiology of butyrate formation in the human colon / S.E. Pryde, S.H. Duncan, G.L. Hold [et al.] // *FEMS Microbiol. Lett.* - 2002. - Vol. 217. - P. 133–139.
61. Biagi E. Through Ageing, and Beyond: Gut Microbiota and Inflammatory Status in Seniors and Centenarians / E. Biagi, L. Nylund, M. Candela [et al.] // *PLoS One*. - 2010. - Vol. 5, № 5. - P. 10667.
62. Tap J. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core / J. Tap, S. Mondot, F. Levenez [et al.] // *Environ Microbiol.* - 2009. - № 11. - P. 2574–2584.
63. Tremaroli V. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism / V. Tremaroli, F. Bäckhed // *Nature*. - 2012. - Vol. 489. - P. 242–249.
64. Turnbaugh P.J. The core gut microbiome, energy balance and obesity / P.J. Turnbaugh, J.I. Gordon // *The Journal of Physiology*. - 2009. - Vol. 587, № 17. - P. 4153–4158.
65. Sekelja M. Unveiling an abundant core microbiota in the human adult colon by a phylogroup-independent searching approach / M. Sekelja, I. Berget, T. Næs [et al.] // *The ISME Journal*. - 2010. - Vol. 5, № 3. - P. 519–531.
66. Weiffenbach J.M. Taste thresholds: quality specific variation with human aging / J.M. Weiffenbach, B.J. Baum, R. Burghauer // *J. Gerontol.* - 1982. - Vol. 37. - P. 372–377.
67. Woodmansey E.J. Intestinal bacteria and ageing / E.J. Woodmansey // *Journal of Applied Microbiology*. - 2007. - Vol. 102, № 5. - P. 1178–1186.

References

1. Dietologija. Rukovodstvo. 4-e izd. / Pod redakcijom Baranovskogo A.Ju. - SPb.: Piter, 2013. - 1024 s.
2. Konev Ju.V. Disbioz v pozhilom i starcheskom vozraste / Ju.V. Konev, L.B. Lazebnik, L.G. Kagan [i dr.] // *Klin. gerontologija*. - 2001. - № 9. - S. 7-12.
3. Parshikov I.A. Vlijanie starenija na mikrofluoru kishechnika / I.A. Parshikov, A.M. Poltavcev, G.Zh. Os'mak // *Molodoy uchenyj*. - 2013. - №11. - S. 201-204.
4. Tonkushina L.V. Autoflora kishechnika u pozhilyh i ljudej starcheskogo vozrasta, prozhivajushih v krupnom promyshlennom gorode : avtoref. dis. na soiskanie nauchnoj stepeni kand. med. nauk : spec. 03.00.07 «Mikrobiologija» / L.V. Tonkushina. - Volgograd, 2009. - 22 s.
5. Corr S.C. Bacteriocin production as a mechanism for the anti-infective activity of *Lactobacillus salivarius* UCC118 / S.C. Corr, Y. Li, C.U. Riedel [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. - 2007. - Vol. 104, № 18. - P. 7617–7621.
6. Bornside G.H. Stability of human fecal flora / G.H. Bornside // *Am. J. Clin. Nutr.* - 1978. - Vol. 31. - P. 5141–5144.
7. Thibault R. Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases: a transport deficiency / R. Thibault, F. Blachier, B. Darcy-Vrillon [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2009. - Vol. 16. - P. 684–695.
8. Severijnen A.J. Cell wall fragments from major residents of the human intestinal flora induce chronic arthritis in rats / A.J. Severijnen, R. van Kleef, M.P. Hazenburg, J. van de Merwe // *J. Rheumatol.* - 1989. - Vol. 16. - P. 1061–1068.
9. Bartosch S. Characterization of Bacterial Communities in Feces from Healthy Elderly Volunteers and Hospitalized Elderly Patients by Using Real-Time PCR and Effects of Antibiotic Treatment on the Fecal Microbiota / S. Bartosch, A. Fite, G.T. Macfarlane [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology*. - 2004. - Vol. 70, № 6. - P. 3575–3581.
10. Zwieler J. Combined PCR-DGGE fingerprinting and quantitative-PCR indicates shifts in fecal population sizes and diversity of *Bacteroides*, *bifidobacteria* and *Clostridium* cluster IV in institutionalized elderly / J. Zwieler, K. Liszt, M. Handschur [et al.] // *Experimen. Gerontol.* - 2009. - Vol. 44. - P. 440–446.
11. Amaral F.A. Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain / F.A. Amaral, D. Sachs, V.V. Costa [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. - 2008. - Vol. 105, № 6. - P. 2193–2197.
12. Woodmansey E.J. Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic treated elderly subjects / E.J. Woodmansey, M.T. McMurdo, C.T. Macfarlane [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* - 2004. - Vol. 70. - P. 6113–6122.
13. Cummings J.H. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon / J.H. Cummings, G.T. Macfarlane // *J. Appl. Bacteriol.* - 1991. - Vol. 70. - P. 443–459.
14. Rajilic-Stojanovic M. Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults / M. Rajilic-Stojanovic, GHJ. Heilig, D. Molenaar [et al.] // *Environ Microbiol.* - 2009. - Rezhim dostupu <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2784037/>
15. He F. Differences in Composition and Mucosal Adhesion of Bifidobacteria Isolated from Healthy Adults and Healthy Seniors / F. He, A.C. Ouwehand, E. Isolauri [et al.] // *Current Microbiology*. - 2014. - Vol. 43, № 5. - P. 351–354.
16. Mueller S. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study / S. Mueller, K. Saunier, C. Hanišch [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* - 2006. - Vol. 72. - P. 1027–1033.

17. Antunes L.C. Effect of antibiotic treatment on the intestinal metabolome / L.C. Antunes, J. Han, R.B. Ferreira [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* - 2011. - Vol. 55, № 4. - P. 1494–1503.
18. Everard A. Diabetes, obesity and gut microbiota / A. Everard, P. D. Cani // *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology.* - 2013. - Vol. 27, № 1. - P. 73–83.
19. Sokol H. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn's disease patients / H. Sokol, B. Pigneur, L. Watterlot [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* - 2008. - Vol. 105. - P. 16731–16736.
20. Laurin D. Fibre intake in elderly individuals with poor masticatory performance / D. Laurin, J. Brodeur, J. Bourdages [et al.] // *J. Can. Dent. Assoc.* - 1994. - Vol. 60, № 5. - P. 443–449.
21. Forsythe P. Gut microbes as modulators of the neuro-immuno-endocrine system / P. Forsythe // *Pharma Nutrition.* - 2013. - Vol. 1, № 4. - P. 115–122.
22. Franceschi C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? / C. Franceschi // *Nutr. Rev.* - 2007. - Vol. 65. - P. S173–S176.
23. Françoise Gavini C.C. Differences in the Distribution of the Bifidobacterial and Enterobacterial Species in Human Faecal Microflora of Three Different (Children, Adults, Elderly) Age Groups / C.C. Françoise Gavini // *Microbial Ecology in Health and Disease.* - 2001. - Vol. 13, № 1. - P. 40–45.
24. Gibson G.R. Use of a three-stage continuous culture system to study the effect of mucin on dissimilatory sulfate reduction and methanogenesis by mixed populations of human gut bacteria / G.R. Gibson, J.H. Cummings, G.T. Macfarlane // *Appl. Environ. Microbiol.* - 1988. - Vol. 54. - P. 2750–2755.
25. Guigoz Y. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment / Y. Guigoz, J. Doré, J. Schiffrin // *Curr. Opin. Nutr. Metab. Care.* - 2008. - Vol. 11. - P. 13–20.
26. Hamady M. Microbial community profiling for human microbiome projects: tools, techniques, and challenges / M. Hamady, R. Knight // *Genome Research.* - 2009. - Vol. 19, № 7. - P. 1141–1152.
27. Hébuterne X. Gut changes attributed to ageing: effects on intestinal microflora / X. Hébuterne // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* - 2003. - Vol. 6, № 1. - P. 49–54.
28. Hooper L.V. Bacterial contributions to mammalian gut development / L.V. Hooper // *Trends Microbiol.* - 2004. - Vol. 12. - P. 129–134.
29. Hopkins M.J. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with *Clostridium difficile* infection / M.J. Hopkins, G.T. Macfarlane // *J. Med. Microbiol.* - 2002. - Vol. 51. - P. 448–454.
30. Yatsunenkov T. Human gut microbiome viewed across age and geography / T. Yatsunenkov, F.E. Rey, M.J. Manary [et al.] // *Nature.* - 2012. - Vol. 486. - P. 222–227.
31. Blottière H.M. Human intestinal metagenomics: state of the art and future / H.M. Blottière, W.M. de Vos, S.D. Ehrlich [et al.] // *Current Opinion in microbiology.* - 2013. - Vol. 16, № 3. - P. 232–239.
32. Ljungberg B. Influence of ciprofloxacin on the colonic microflora in young and elderly volunteers: no impact of the altered drug absorption / B. Ljungberg, I. Nilsson-Ehle, C. Edlund [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* - 1990. - Vol. 22. - P. 205–208.
33. Macfarlane G.T. Influence of retention time on degradation of pancreatic enzymes by human colonic bacteria grown in a 3-stage continuous culture system / G.T. Macfarlane, J.H. Cummings, S. Macfarlane [et al.] // *J. Appl. Bacteriol.* - 1989. - Vol. 67. - P. 520–527.
34. Geuking M.B. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses / M.B. Geuking, J. Cahenzli, M.A.E. Lawson [et al.] // *Immunity.* - 2011. - Vol. 34, № 5. - P. 794–806.
35. Kinross J. M. Gut microbiome-host interactions in health and disease / J.M. Kinross, A.W. Darzi, J.K. Nicholson // *Genome Medicine.* - 2011. - Vol. 3, № 3. - article 14.
36. Louis P. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine / P. Louis, H.J. Flint // *FEMS Microbiol. Lett.* - 2009. - Vol. 294. - P. 1–8.
37. Sokol H. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota / H. Sokol, P. Seksik, J.P. Furet [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2009. - Vol. 15. - P. 1183–1189.
38. Manco M. Gut Microbiota, Lipopolysaccharides and Innate Immunity in the Pathogenesis of Obesity and Cardiovascular Risk / M. Manco, L. Putignani, G.F. Bottazzo // *Endocrine Reviews.* - 2010. - Vol. 31, № 6. - P. 817–844.
39. Gill S.R. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome / S.R. Gill, M. Pop, R.T. De Boy [et al.] // *Science.* - 2006. - Vol. 312. - P. 1355–1359.
40. Midtvedt A. Production of Short Chain Fatty Acids by the Intestinal Microflora During the First 2 Years of Human Life / A. Midtvedt, T. Midtvedt // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* - 1992. - Vol. 15, № 4. - P. 395–403.
41. Rosberg-Cody E. Mining the Microbiota of the Neonatal Gastrointestinal Tract for Conjugated Linoleic Acid-Producing Bifidobacteria / E. Rosberg-Cody, R.P. Ross, S. Hussey [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology.* - 2004. - Vol. 70, № 8. - P. 4635–4641.
42. Mitsuoka T. Intestinal flora and aging / T. Mitsuoka // *Nutr. Rev.* - 1992. - Vol. 50. - P. 438–446.
43. Mitsuoka T. The fecal flora of man I. Communication: the composition of the fecal flora of ten healthy human volunteers with special reference to the *Bacteroides fragilis* - group and *Clostridium difficile* / T. Mitsuoka, K. Hayakawa // *Zentralbl. Bakteriologie. Mikrobiol. Hyg.* - 1972. - Vol. 261. - P. 43–52.
44. Hayashi H. Molecular analysis of fecal microbiota in elderly individuals using 16S rDNA library and T-RFLP. / H. Hayashi, M. Sakamoto, M. Kitahara [et al.] // *Microbiol. Immunol.* - 2003. - Vol. 47. - P. 557–570.
45. Bienenstock J. New insights into probiotic mechanisms / J. Bienenstock, G. Gibson, T.R. Klaenhammer [et al.] // *Gut Microbes.* - 2014. - Vol. 4, № 2. - P. 94–100.
46. O'Toole P.W. Gut microbiota: Changes throughout the lifespan from infancy to elderly / P.W. O'Toole, M. J. Claesson // *International Dairy Journal.* - 2009. - Vol. 20, № 4. - P. 281–291.
47. Parshikov I.A. Microbial transformation of antimicrobial terpenoids / I.A. Parshikov, A.I. Netrusov, J.B. Sutherland // *Biotech. Adv.* - 2012. - Vol. 30, № 6. - P. 1516–1523.
48. Parshikov I.A. Microbial transformation of azaarenes and potential uses in pharmaceutical synthesis. / I.A. Parshikov, A.I. Netrusov, J.B. Sutherland // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* - 2012. - Vol. 95, № 4. - P. 871–879.
49. Parshikov I.A. Microbial transformations of antimicrobial quinolones and related drugs / I.A. Parshikov, J.B. Sutherland // *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* - 2012. - Vol. 39, № 12. - P. 1731–1740.
50. Pédrón T. Commensals, bacterial pathogens and intestinal inflammation: an intriguing ménage à trois / T. Pédrón, P. Sansonetti // *Cell Host & Microbes.* - 2008. - Vol. 3. - P. 344–347.
51. Barcenilla A. Phylogenetic relationships of butyrate-producing bacteria from human gut / A. Barcenilla, S.E. Pryde, J.C. Martín [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* - 2000. - Vol. 66. - P. 1654–1661.
52. Lee Y.K. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis / Y.K. Lee, J.S. Menezes, Y. Umesaki [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* - 2011. - Vol. 108, № 1. - P. 4615–4622.
53. Quigley E. The motor response to intestinal resection: motor activity in the canine small intestine following distal resection / E. Quigley, J. Thompson // *Gastroenterology.* - 1993. - Vol. 105. - P. 791–798.
54. Reuter G. The *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* microflora of the human intestine: composition and succession / G. Reuter // *Curr. Issues Intest. Microbiol.* - 2001. - Vol. 2, № 2. - P. 43–53.
55. Kamada N. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease / N. Kamada, S. Seo, G. Chen [et al.] // *Nature Reviews Immunology.* - 2013. - Vol. 13, № 5. - P. 321–335.
56. Round J.L. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease / J.L. Round, S.K. Mazmanian // *Nat. Rev. Immunol.* - 2009. - Vol. 9. - P. 313–323.
57. Sansonetti P. Debugging how bacteria manipulate the immune response / P.J. Sansonetti, J.P. Di Santo // *Immunity.* - 2007. - Vol. 26. - P. 149–161.
58. Sansonetti P.J. Learning tolerance while fighting ignorance / P.J. Sansonetti, R. Medzhitov // *Cell.* - 2009. - Vol. 138. - P. 416–420.
59. Mariat D. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age / D. Mariat, O. Firmesse, F. Levenez [et al.] // *BMC Microbiol.* - 2009. - № 9. - P. 123.
60. Pryde S.E. The microbiology of butyrate formation in the human colon / S.E. Pryde, S.H. Duncan, G.L. Hold [et al.] // *FEMS Microbiol. Lett.* - 2002. - Vol. 217. - P. 133–139.
61. Biagi E. Through Ageing, and Beyond: Gut Microbiota and Inflammatory Status in Seniors and Centenarians / E. Biagi, L. Nylund, M. Candela [et al.] // *PLoS One.* - 2010. - Vol. 5, № 5. - P. 10667.
62. Tap J. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core / J. Tap, S. Mondot, F. Levenez [et al.] // *Environ Microbiol.* - 2009. - № 11. - P. 2574–2584.
63. Tremaroli V. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism / V. Tremaroli, F. Bäckhed // *Nature.* - 2012. - Vol. 489. - P. 242–249.
64. Turnbaugh P.J. The core gut microbiome, energy balance and obesity / P.J. Turnbaugh, J.I. Gordon // *The Journal of Physiology.* - 2009. - Vol. 587, № 17. - P. 4153–4158.
65. Sekelja M. Unveiling an abundant core microbiota in the human adult colon by a phylogroup-independent sequencing approach / M. Sekelja, I. Berget, T. Næs [et al.] // *The ISME Journal.* - 2010. - Vol. 5, № 3. - P. 519–531.
66. Weiffenbach J.M. Taste thresholds: quality specific variation with human aging / J.M. Weiffenbach, B.J. Baum, R. Burghauer // *J. Gerontol.* - 1982. - Vol. 37. - P. 372–377.
67. Woodmansey E.J. Intestinal bacteria and ageing / E.J. Woodmansey // *Journal of Applied Microbiology.* - 2007. - Vol. 102, № 5. - P. 1178–1186.

Реферат

ВПЛИВ ФІЗІОЛОГІЧНОГО СТАРІННЯ ОРГАНІЗМУ НА МІКРОФЛОРУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Моложава О.С., Івахнюк Т.В., Макаренко О.М.

Ключові слова: мікрофлора кишківника, вікові зміни.

В огляді приводяться дані експериментальних досліджень якісного і кількісного складу мікрофлори кишківника людини при фізіологічному старінні організму. Мікрофлора кишківника слугує біомаркером інволютивних змін гомеостазу при старінні і в той же час сприяє розвитку різноманітних захворювань: запальних захворювань кишківника, цукрового діабету, метаболічного синдрому, ожиріння, захворювань печінки, пухлинних, аутоімунних і нейродегенеративних процесів. Дані про зміни складу мікрофлори кишківника з віком мають деякі протиріччя, що пов'язано з використанням різних методів дослідження та з різними факторами (країна, традиції харчування, екологічні фактори і т.д.), які впливають на екологію кишкової мікрофлори. Важливими і перспективними напрямками профілактики різних захворювань є підходи, що направлені на збереження корисних бактерій в кишківнику протягом всього життя.

Summery

INFLUENCE PHYSIOLOGICAL AGING ON GASTROINTESTINAL MICROFLORA (Review paper)

Molozhavaya O.S., Ivahnjuk T.V., Makarenko A.N.

Key words: intestinal microflora, age-related changes.

The review describes experimental researches of qualitative and quantitative composition of human intestinal microflora during physiological aging. Intestinal microflora is considered as a biomarker of involutive aging changes of homeostasis and, at the same time, contributes to the development of different diseases: inflammatory bowel diseases, diabetes mellitus, metabolic syndrome, obesity, hepatic diseases, cancer, autoimmune and neurodegenerative processes. The data on changes in the intestinal microflora with age are contradictory. It could be explained by using different research methods and influence of different factors on the intestinal microflora ecology (country, eating habits, environmental factors, etc.). Preserving beneficial bacteria in human intestine throughout life is promising and important approach in disease prevention.

УДК 616.314-007.5-089.23-085.462:547.1'128

Янішен І.В., Герман С.А.

**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ЗАСТОСУВАННЯ А-СИЛІКОНОВОГО МАТЕРІАЛУ ДЛЯ БЕЗКЛАМЕРНОЇ
ФІКСАЦІЇ ЗНІМНИХ ПРОТЕЗІВ ПРИ МЕЗІО-ДИСТАЛЬНОМУ НАХИЛІ ЗУБІВ**

Харківський національний медичний університет

Еволюція часткових знімних протезів пройшла довгий шлях до незчисленних проектів, які були провальними в стоматології. Переважна більшість з цих проектів не працюють для захисту або збереження опорних зубів і зміцнення навколишніх структур пародонту. Вони, зазвичай, не є зручними і естетичними. Отже, в даній ситуації повинні бути розглянуті інші варіанти, оскільки існує багато видів фіксації. Опрацьовані літературні джерела підкреслюють актуальність застосування А-силіконового матеріалу для безкламерної фіксації знімних протезів при мезіо-дистальному нахилі зубів, що потребує клініко-лабораторного обґрунтування щодо розробки та впровадження методики безкламерної фіксації знімних протезів, а також визначення клініко-економічної ефективності.

Ключові слова: ортопедична стоматологія, А-силіконовий матеріал, безкламерна фіксація, частковий знімний пластинковий протез.

Дана робота є фрагментом НДР «Діагностика та лікування захворювань органів та тканин щелепно-лицевої ділянки», № держ. реєстрації 0113U002274.

Метою даного дослідження було підвищення ефективності ортопедичного лікування пацієнтів з дефектами зубних рядів при мезіодистальному нахилі зубів за рахунок застосування А-силіконового матеріалу для безкламерної фіксації при виготовленні знімних конструкцій зубних протезів.

Поширеність стоматологічних хвороб, особливості їхнього перебігу, ефективність профілактики і лікування, а також рівень розвитку самої ортопедичної допомоги - це основні фактори, що зумовлюють потребу населення в ортопедичній стоматологічній допомозі. Причому помітний їх

тісний взаємозв'язок із демографічними, екологічними, кліматогеографічними особливостями того чи іншого регіону. Про це свідчать досить широкі варіації статистичних даних про потребу населення в цьому виді спеціалізованої допомоги в межах від 46 до 98% обстеженого дорослого населення, а рівень її задоволення по різних регіонах України становить 22-38% [1,2,3,4]

Розповсюдженість дефектів зубних рядів серед населення України сягає значних показників. Як свідчать дані наукової літератури [5,6,7], кількість таких пацієнтів від загальної чисельності населення України складає від 70% до 95%.