

КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ КАК КЛЮЧЕВОЙ ФАКТОР В СТАРЕНИИ: МЕХАНИЗМЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ

DOI: 10.37586/2949-4745-3-2024-154-160

УДК: 616-01/09

Мельницкая А.А.^{ID*}, Мачехина Л.В.^{ID}, Ильющенко А.К.^{ID}, Стражеско И.Д.^{ID}

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), ОСП
«Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

* Автор, ответственный за переписку Мельницкая А.А. E-mail: melnickaya_aa@rgnkc.ru

Резюме

В статье обсуждаются механизмы влияния кишечного микробиома на старение человека и связанные с ним заболевания. Авторы рассматривают изменения в составе микробиоты с возрастом и их влияние на воспаление, иммунный ответ и проницаемость кишечного барьера. Особое внимание уделено патогенетическим взаимосвязям между кишечной микробиотой и развитием сердечно-сосудистых, метаболических и нейродегенеративных заболеваний. Отмечается роль дисбаланса в микробиоме — дисбиоза — как одного из ключевых механизмов ускорения процессов старения. В обзоре представлен комплексный анализ современных исследований, демонстрирующих влияние микробных метаболитов на системы организма через оси «кишечник — мозг», «кишечник — сердечно-сосудистая система» и «кишечник — эндокринная система».

Ключевые слова: кишечная микробиота; старение; дисбиоз; инфламэйджинг; нейродегенеративные заболевания; сердечно-сосудистые заболевания; метаболические заболевания.

Для цитирования: Мельницкая А.А., Мачехина Л.В., Ильющенко А.К., Стражеско И.Д. Кишечный микробиом как ключевой фактор в старении: механизмы и последствия для здоровья. *Проблемы геронауки*. 2024; 3(7): 154–160. doi: 10.37586/2949-4745-3-2024-154-160

THE GUT MICROBIOME AS A CENTRAL PLAYER IN AGING: MECHANISMS AND HEALTH OUTCOMES

Melnitskaia A.A.^{ID*}, Matchekhina L.V.^{ID}, Ilyushchenko A.K.^{ID}, Strazhesko I.D.^{ID}

Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

* Corresponding author Melnitskaia A.A. E-mail: melnickaya_aa@rgnkc.ru

Abstract

The article explores the mechanisms by which the gut microbiome influences human aging and associated diseases. The authors examine age-related changes

in the composition of the microbiota and their effects on inflammation, immune response, and intestinal barrier permeability. Special attention is given to the pathogenic interactions between the gut microbiota and the development of cardiovascular, metabolic, and neurodegenerative diseases. The role of microbiome imbalance, known as dysbiosis, is highlighted as one of the key mechanisms accelerating the aging process. The review provides a comprehensive analysis of recent studies that demonstrate the impact of microbial metabolites on various body systems through the «gut-brain,» «gut-cardiovascular,» and «gut-endocrine» axes.

Keywords: gut microbiota; aging; dysbiosis; inflammaging; neurodegenerative diseases; cardiovascular diseases; metabolic diseases.

For citation: Melnitskaia A.A., Matchekhina L.V., Ilyushchenko A.K., Strazhesko I.D. The gut microbiome as a central player in aging: mechanisms and health outcomes. *Problems of Geroscience*. 2024; 3(7): 154–160. doi: 10.37586/2949-4745-3-2024-154-160

ВВЕДЕНИЕ

Старение населения становится одной из ключевых проблем здравоохранения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, к 2050 году количество людей старше 60 лет удвоится и составит около 2 млрд человек, что создаст значительное бремя для систем здравоохранения и социального обеспечения [1]. Увеличение продолжительности жизни человека ведет к росту глобального бремени возраст-ассоциированных заболеваний, и в связи с этим исследование механизмов старения приобретает все большую значимость.

На сегодняшний день известно 12 признаков старения, предложенных в качестве основы для понимания процессов старения [2]. В 2022 году сообщалось о нескольких дополнительных механизмах, которые также задействованы в патогенезе старения, в частности, о дисбалансе кишечной микробиоты [3]. Микробиота кишечника представляет собой совокупность микроорганизмов — бактерий, вирусов, грибов и архей, — живущих в пищеварительном тракте человека [4]. Микробиом человека играет ключевую роль в поддержании здоровья, влияя на метаболические и иммунные процессы.

С возрастом состав и функциональные возможности микробиома изменяются, что может приводить к развитию хронических воспалительных процессов, связанных с прогрессированием возраст-ассоциированных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, метаболические нарушения и нейродегенеративные патологии [5, 6, 7]. Таким образом, поддержание баланса микробиоты может рассматриваться как важный фактор, влияющий на замедление процессов старения.

В обзоре на примере отдельных возраст-ассоциированных состояний нами будут рассмотрены ключевые механизмы, через которые сообщество

микроорганизмов кишечника влияет на здоровье человека, провоцируя и ускоряя процессы старения, а также будут описаны изменения, наблюдаемые в таких моделях ускоренного старения, как сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные заболевания и метаболические нарушения.

РАЗВИТИЕ И СТАНОВЛЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА

Становление кишечного микробиома — это сложный динамический процесс, который начинается еще на внутриутробном этапе. Самый динамичный этап, так называемое «окно в 1000 дней», характеризуется активным заселением кишечной экосистемы под влиянием материнского микробиома, способа родоразрешения, гестационного возраста, вида кормления и других факторов [8, 9, 10]. Значительный скачок в формировании кишечного микробиома происходит во время окончания грудного вскармливания и начала приема твердой пищи. Этот переходный этап характеризуется увеличением **альфа-разнообразия** кишечного микробиома, то есть приростом количества микроорганизмов и равномерным распределением таксономических групп, и оканчивается стабилизацией кишечной микрофлоры. Первый этап становления кишечного микробиома завершается, по разным данным, в возрасте от 3 до 6 лет [11].

Кишечная микробиота взрослого человека характеризуется высокой степенью устойчивости и адаптивности. Эта стабильная фаза сохраняется на протяжении большей части взрослой жизни, хотя может подвергаться изменениям под воздействием факторов окружающей среды и образа жизни. Считается, что созревшая микробиота представлена преимущественно одним типом архей — Euryarchaeota, а также **пятью основными типами бактерий**: Firmicutes (включает

классы Clostridia, Bacilli и Negativicutes), Bacteroidetes (включает Flavobacteria, Bacteroidia, Sphingobacteria и Cytophagia), Actinobacteria, Verrucomicrobia и Proteobacteria [12, 13].

Исследования на когортах пожилых людей демонстрируют, что изменения в составе и функциях бактериальных таксонов становятся более заметными с увеличением хронологического возраста, особенно после 60–70 лет [14, 15]. С возрастом наблюдается **уменьшение количества и разнообразия бактериальных видов**, составляющих ядро микробиоты, что часто приводит к дисбалансу между комменсальными бактериями и патобионтами. Это вызывает функциональные нарушения, усиливает колонизацию оппортунистической и патогенной флорой, способствует выработке токсинов и провоспалительных цитокинов, поддерживая хроническое воспаление, которое, в свою очередь, приводит к нездоровому старению.

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВОЗРАСТНОГО ДИСБИОЗА

В здоровом организме взаимодействие между микробиомом и иммунной системой происходит по принципу двунаправленной оси. Существенная часть иммунной функции направлена на поддержание гомеостаза с микробиотой (до 70% лимфоцитов сосредоточено в лимфоидной ткани кишечника [14]). Микробиота выполняет ключевые функции в регуляции иммунных реакций: она продуцирует короткоцепочечные жирные кислоты, синтезирует витамины группы В и витамин К, а также защищает организм от патогенов благодаря продукции бактериоцинов [14, 16]. Все эти вещества оказывают иммуномодулирующее воздействие, стимулируя синтез иммуноглобулина А, снижая уровень провоспалительных цитокинов и активируя регуляторные Т-клетки [16].

Одной из ключевых причин формирования возрастного дисбиоза является истощение иммунной системы — процесс, известный как иммуностарение. Хроническая антигенная нагрузка, возникающая в результате постоянной активации врожденной иммунной системы экзогенными факторами, приводит к дисбалансу между про- и противовоспалительными реакциями и развитию хронического низкоуровневого воспаления — инфламэйджинга [6]. Хроническое воспаление, сопровождаемое избыточной экспрессией воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8), фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), нарушает синтез белков плотных контактов [17], что приводит к увеличению кишечной проницаемости, усиливает транслокацию бактерий, их метаболитов и эндотоксинов, таких как липополисахариды, в системный кровоток [12, 16]. Это, в свою очередь, активирует иммунные клетки через Toll-подобные рецепторы (TLR), что усиливает воспаление и приводит к еще большему повреждению кишечного эпителия [13, 16]. Нарушение барьерной функции способствует дальнейшему ухудшению микробного состава, замыкая «порочный круг».

Важную роль в развитии возрастного дисбиоза играют экзогенные факторы, такие как использование антибиотиков и других лекарственных препаратов, психоэмоциональные перегрузки и накопление стресса, изменение образа жизни, в частности смена рациона питания и снижение уровня физической активности [14, 17, 18]. Эти факторы влияют на состав микробиоты, снижая содержание ее полезных компонентов и создавая условия для роста оппортунистических и патогенных микроорганизмов [17].

Количественные и качественные изменения в микробном составе могут влиять на эффективность работы иммунитета и вызывать воспаление в органах, удаленных от кишечника, приводя к нарушению двустороннего взаимодействия между кишечником и внекишечными тканями [5, 6, 14] (см. блок 1).

Блок 1. Оси взаимодействия кишечника и внекишечных органов и систем

Некоторые оси взаимодействия кишечника с внекишечными органами и системами, которые патогенетически могут быть связаны с таким механизмом старения, как дисбаланс кишечной микробиоты:

- Кишечник — мозг (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона)
- Кишечник — сердечно-сосудистая система (атеросклероз, ИБС)
- Кишечник — поджелудочная железа (инсулинорезистентность, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа)
- Кишечник — печень (МАЗБ, фиброз печени)
- Заболевания желудочно-кишечного тракта (рак толстой кишки, Clostridium difficile ассоциированная диарея)
- Кишечник — мышцы (саркопения)
- Кишечник — кости (остеопороз, ревматоидный артрит)
- Кишечник — кожа (псориаз, экзема)

МИКРОБИОТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В последние годы все больше данных указывает на то, что изменения в составе и функциях кишечной микробиоты могут играть важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Зиганшина и др. подтвердили высокое бактериальное разнообразие в атеросклеротических бляшках и сообщили, что несколько видов бактерий коррелируют с некоторыми клиническими параметрами, включая уровень общего холестерина [19].

Кишечная микробиота оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему через метаболиты, такие как **триметиламин-N-оксид (ТМАО)** и короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). ТМАО образуется из триметиламина, который синтезируется кишечными бактериями при метаболизме холина и L-карнитина, содержащихся в продуктах животного

происхождения. Исследования показали, что повышенные уровни ТМАО коррелируют с прогрессированием атеросклероза и повышенным риском сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, инсульт и сердечная недостаточность [20]. ТМАО участвует в регуляции обмена холестерина и может увеличивать воспалительные процессы и образование атеросклеротических бляшек, что подтверждается исследованиями на клинических когортах. Метаболиты микробиоты, включая ТМАО, были предложены в качестве предикторов сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ХСН [21].

Короткоцепочечные жирные кислоты, такие как ацетат и бутират, производимые микробиотой из пищевых волокон, оказывают модулирующее воздействие на сердечно-сосудистую систему. Введение ацетата или бутирата в экспериментальных моделях снижало артериальное давление [22, 23], а недавние исследования показали, что пероральный прием бутирата у людей с диабетом 2 типа приводил к достоверному снижению систолического и диастолического давления [24]. Механизмы воздействия КЦЖК включают активацию специфических рецепторов, которые регулируют эндотелиальную функцию и артериальное давление [25, 26].

Липополисахарид (ЛПС), компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, является еще одним важным фактором, связывающим дисбиоз кишечника с сердечно-сосудистыми заболеваниями. ЛПС индуцирует воспаление сосудов, активируя макрофаги и вызывая окислительный стресс, апоптоз клеток и пролиферацию гладкомышечных клеток, что ускоряет атерогенез [20]. Пептидогликаны, компонент клеточной стенки грамположительных бактерий и второстепенный компонент грамотрицательных бактерий, также могут способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний: они были обнаружены в клетках атеросклеротических бляшек человека и связаны с более выраженным воспалением [27].

В составе кишечной микрофлоры, который наблюдается у людей с различными типами сердечно-сосудистых заболеваний, происходят изменения, нехарактерные для резидентной фекальной микрофлоры здоровых людей. Так, в одном из крупнейших метагеномных исследований было установлено, что у пациентов с ишемической болезнью сердца повышено количество бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и бактерий, связанных с полостью рта, а также снижено количество представителей, продуцирующих масляную кислоту [28].

Таким образом, кишечная микробиота играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний через продукцию метаболитов, таких как ТМАО и КЦЖК, а также через активацию воспалительных процессов посредством эндотоксинов. Изменения в составе микробиоты могут способствовать развитию ИБС, артериальной гипертензии и ХСН.

МИКРОБИОТА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Кишечная микробиота оказывает значительное влияние на развитие метаболических нарушений через продукцию короткоцепочечных жирных кислот и регуляцию синтеза гормонов. Короткоцепочечные жирные кислоты регулируют выделение анорексигенных гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и пептид YY (PYY), что улучшает секрецию инсулина, замедляет переваривание пищи и усиливает чувство сытости, снижая аппетит [29, 30, 31]. Бутират укрепляет барьерную функцию кишечника, предотвращая проникновение воспалительных молекул, таких как липополисахариды, что снижает системное воспаление — один из факторов, способствующих развитию инсулинорезистентности и ожирения [32].

Желчные кислоты также играют важную роль в регуляции метаболических процессов. Под воздействием микробиоты происходит их вторичная трансформация, что активирует фарнезоидный X-рецептор (FXR) и рецептор 5, связанный с белком Takeda G (TGR5). Эти рецепторы регулируют обмен глюкозы и липидов, улучшая чувствительность к инсулину и стимулируя термогенез, что способствует защите от ожирения и диабета 2 типа [32]. Другие метаболиты, такие как триметиламин-N-оксид (ТМАО), также играют важную роль в развитии инсулинорезистентности, активируя воспалительные пути и нарушая выведение холестерина, что способствует системному воспалению и усугубляет метаболические нарушения [32, 33].

Некоторые виды бактерий вовлечены в развитие метаболических нарушений. Например, увеличение количества бактерий типа *Proteobacteria*, таких как *Proteus mirabilis* и *Escherichia coli*, связано с усилением воспалительных процессов в кишечнике [34, 35, 36]. Липополисахариды, продуцируемые этими бактериями, активируют воспалительные пути, что увеличивает риск инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа. Одновременно снижение количества полезных бактерий, таких как *Akkermansia muciniphila*, связано с повышенным риском инсулинорезистентности, особенно среди людей с ожирением [37]. Увеличение уровня *Prevotella copri* было связано с ухудшением толерантности к глюкозе и развитием инсулинорезистентности, которая предшествует развитию сахарного диабета 2 типа [38].

Данные об изменении видового разнообразия при метаболических нарушениях противоречивы. В работе Сюй с соавт. выявлено уменьшение альфа-разнообразия в фекальном микробиоме людей с ожирением, что свидетельствует о связи состояния микробиома с инсулинорезистентностью и системным воспалением [39]. Исследование Тингхольм с соавт. также продемонстрировало, что значительные изменения в составе микробиоты были связаны именно с ожирением, а не с сахарным диабетом 2 типа [40].

В то же время метаанализы не обнаружили практически никакой разницы в микробиоме кишечника у тучных и худых участников, хотя в мышинных моделях состав микробиома был связан с ожирением [41]. При этом небольшое количество исследований на людях показало увеличение соотношения Firmicutes / Bacteroidetes у пациентов с ожирением [39]. Подобное увеличение ранее наблюдалось в опытах на мышах, которым давали пищу с высоким содержанием жиров [42].

МИКРОБИОТА И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В настоящее время установлено, что ось «кишечник — мозг» играет важную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Эта ось представляет собой сложную систему взаимодействий между кишечником и центральной нервной системой, включающую нейронные, гормональные и иммунные пути [43, 44]. Кишечная микробиота синтезирует метаболиты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты, которые регулируют иммунные функции и секрецию нейротрансмиттеров, включая гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и серотонин (5-НТ) [45, 46, 47]. Эти вещества играют важную роль в регуляции когнитивных функций, настроения и уровня тревожности. Дисбаланс в составе микробиоты и связанный с ним дисбиоз могут способствовать нейродегенеративным процессам через механизмы воспаления, окислительного стресса и метаболических нарушений.

Липополисахариды, продуцируемые грамотрицательными бактериями кишечника, попадая в кровоток, могут преодолевать гематоэнцефалический барьер и активировать микроглию — клетки, ответственные за иммунную защиту в центральной нервной системе [48]. Активация микроглии сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов, таких как TNF, TLR2 и IL-6, что усиливает воспаление и повреждение нейронов, способствуя развитию болезней Альцгеймера и Паркинсона [49].

Триметиламин-N-оксид также может проникать через гематоэнцефалический барьер, а его повышенные уровни коррелируют с прогрессированием нейродегенеративных заболеваний. Бактерии, такие как Anaerococcus, Desulfovibrio и Clostridium, участвуют в преобразовании триметиламина, который в дальнейшем окисляется в печени до ТМАО. О способности ТМАО преодолевать гематоэнцефалический барьер свидетельствует его наличие в цереброспинальной жидкости у пациентов с когнитивными нарушениями, характерными для болезни Альцгеймера [50]. Триметиламин-N-оксид способствует воспалению и окислительному стрессу в мозге, повреждая нейроны и нарушая их функционирование [51]. Кроме того, триметиламин-N-оксид увеличивает активность β -секретазы, что усиливает накопление амилоидных

белков, усугубляя патогенез болезни Альцгеймера [49]. Было обнаружено, что высокие уровни ТМАО в крови усугубляют патологию мозга, связанную с болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона, и усугубляют нейровоспаление в моделях на мышах [52, 53].

Триптофан — аминокислота, которая является предшественником серотонина (5-НТ). Хотя большая часть триптофана, полученного из белка, всасывается в тонком кишечнике, некоторое количество триптофана достигает толстого кишечника, где он расщепляется рядом комменсальных микробов [54]. Нарушения баланса метаболитов триптофана могут способствовать развитию нейровоспаления и прогрессированию БА и БП. В частности, хинолиновая кислота, которая образуется в процессе метаболизма триптофана, вызывает эксайтотоксичность через активацию NMDA-рецепторов, что ведет к нейродегенерации [55, 56]. Более того, бактерии, такие как Lactobacillus и Escherichia coli, могут непосредственно продуцировать серотонин, влияя на когнитивные функции и настроение [49].

Амилоиды бактериального происхождения имеют сходство с амилоидами ЦНС, в связи с чем могут способствовать развитию нейродегенеративных заболеваний через механизмы молекулярной мимикрии [49]. Эти амилоиды могут вызывать перекрестное сворачивание амилоидных белков хозяина, таких как альфа-синуклеин и β -амилоид, что способствует развитию болезней Паркинсона и Альцгеймера. Так, есть данные, что животные, подвергшиеся воздействию Escherichia coli, которая производит амилоидные белки, показали повышенные уровни альфа-синуклеина как в кишечнике, так и в головном мозге [57].

Исследования также показали, что изменения в составе кишечной микробиоты могут быть связаны с прогрессированием болезни Паркинсона. Снижение уровня семейства Prevotellaceae может быть важным биомаркером для диагностики болезни Паркинсона. При этом заболевании также было отмечено увеличение количества Akkermansia, Bifidobacterium и Lactobacillus и уменьшение числа Roseburia, Faecalibacterium, Blautia и Lachnospiraceae. Эти изменения тесно связаны с продолжительностью болезни, временем ее начала, а также с двигательными и не-двигательными нарушениями [58, 59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения в составе и функциях кишечной микробиоты, связанные с процессами старения, играют важную роль в развитии возраст-ассоциированных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, метаболические и нейродегенеративные патологии. Исследования показывают, что дисбиоз кишечника способствует хроническому воспалению, ухудшению иммунного ответа и повышению проницаемости кишечного барьера, что приводит к нарушению гомеостаза и ускорению старения организма. Таким

образом, микробиота рассматривается как важный компонент, влияющий на процессы старения и поддержание здоровья.

Понимание механизмов взаимодействия между кишечной микробиотой и различными системами организма, такими как оси «кишечник — мозг», «кишечник — сердечно-сосудистая система», «кишечник — эндокринная система», открывает новые перспективы для разработки профилактических и терапевтических стратегий. Восстановление микробного баланса, поддержание разнообразия микробиоты и снижение уровня системного воспаления могут стать важными мерами для замедления процессов старения и улучшения качества жизни в пожилом возрасте.

Тем не менее необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания механизмов, лежащих в основе изменений микробиоты с возрастом, а также для разработки эффективных интервенций, направленных на предотвращение дисбиоза и его последствий. Разработка персонализированных подходов к восстановлению микробного баланса может сыграть ключевую роль в поддержании здоровья и продлении активной жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках программы «Приоритет 2030».

Acknowledgments. This work was carried out with financial support from the Priority 2030 programme.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Благодарности. Благодарность журналу «Проблемы геронауки» за возможность публикации статьи «Кишечный микробиом как ключевой фактор в старении: механизмы и последствия для здоровья».

ORCID АВТОРОВ:

Мельницкая А.А. — 0009-0009-0858-2053

Мачехина Л.В. — 0000-0002-2028-3939

Ильющенко А.К. — 0000-0002-3544-5347

Стражеско И.Д. — 0000-0002-3657-0676

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. World Health Organization. Ageing and health. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. Published October 4, 2021. (дата обращения: 28.08.2024)
2. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023;186(2):243-278. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.001
3. Schmauck-Medina T., Molière A., Lautrup S., et al. New hallmarks of ageing: a 2022 Copenhagen ageing meeting summary. *Aging (Albany NY)*. 2022;14(16):6829-6839. doi: 10.18632/aging.204248
4. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-1836. Published 2017 May 16. doi: 10.1042/BCJ20160510

5. Li Y., Tian X., Luo J., Bao T., Wang S., Wu X. Molecular mechanisms of aging and anti-aging strategies. *Cell Commun Signal*. 2024;22(1):285. Published 2024 May 24. doi: 10.1186/s12964-024-01663-1
6. Ling Z., Liu X., Cheng Y., Yan X., Wu S. Gut microbiota and aging. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(13):3509-3534. doi: 10.1080/10408398.2020.1867054
7. Ghosh T.S., Das M., Jeffery I.B., O'Toole P.W. Adjusting for age improves identification of gut microbiome alterations in multiple diseases. *Elife*. 2020;9:e50240. Published 2020 Mar 11. doi: 10.7554/eLife.50240
8. Napolini N.F., Schüroff P.A., Figueiredo M.J., et al. The Gut Microbiome in the First One Thousand Days of Neurodevelopment: A Systematic Review from the Microbiome Perspective. *Microorganisms*. 2024;12(3):424. Published 2024 Feb 20. doi: 10.3390/microorganisms12030424
9. Rodríguez J.M., Murphy K., Stanton C., et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26050. Published 2015 Feb 2. doi: 10.3402/mehd.v26.26050
10. Li H., Wang J., Wu L. et al. The impacts of delivery mode on infant's oral microflora. *Sci Rep* 8, 11938 (2018). doi: 10.1038/s41598-018-30397-7
11. Martino C., Dillmore A.H., Burcham Z.M. et al. Microbiota succession throughout life from the cradle to the grave. *Nat Rev Microbiol* 20, 707-720 (2022). doi: 10.1038/s41579-022-00768-z
12. Di Vincenzo F., Del Gaudio A., Petito V., Lopetuso L.R., Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2024;19(2):275-293. doi: 10.1007/s11739-023-03374-w
13. Weiss G.A., Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(16):2959-2977. doi: 10.1007/s00018-017-2509-x
14. Buford T.W. (Dis)Trust your gut: the gut microbiome in age-related inflammation, health, and disease. *Microbiome* 5, 80 (2017). doi: 10.1186/s40168-017-0296-0
15. de la Cuesta-Zuluaga J., Kelley S.T., Chen Y., et al. Age- and Sex-Dependent Patterns of Gut Microbial Diversity in Human Adults. *mSystems*. 2019;4(4):e00261-19. Published 2019 May 14. doi: 10.1128/mSystems.00261-19
16. Gadecka A., Bielak-Zmijewska A. Slowing Down Ageing: The Role of Nutrients and Microbiota in Modulation of the Epigenome. *Nutrients*. 2019;11(6):1251. Published 2019 Jun 1. doi: 10.3390/nu11061251
17. DeJong E.N., Surette M.G., Bowdish D.M. The Gut Microbiota and Unhealthy Aging: Disentangling Cause from Consequence. *Cell Host Microbe*. 2020;28(2):180-189. doi: 10.1016/j.chom.2020.07.013
18. Alseghiani A.S., Shah Z.A.. The influence of gut microbiota alteration on age-related neuroinflammation and cognitive decline. *Neural Regen Res*. 2022;17(11):2407-2412. doi: 10.4103/1673-5374.335837
19. Ziganshina E.E., Sharifullina D.M., Lozhkin A.P., Khayrullin R.N., Ignatyev I.M., Ziganshin A.M. Bacterial Communities Associated with Atherosclerotic Plaques from Russian Individuals with Atherosclerosis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164836. Published 2016 Oct 13. doi: 10.1371/journal.pone.0164836
20. Battson M.L., Lee D.M., Weir T.L., Gentile C.L. The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease. *J Nutr Biochem*. 2018;56:1-15. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.12.010
21. Tang W.H., Wang Z., Fan Y., et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(18):1908-1914. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.617
22. Kondo T., Kishi M., Fushimi T., Ugajin S., Kaga T. Vinegar intake reduces body weight, body fat mass, and serum triglyceride levels in obese Japanese subjects. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2009;73(8):1837-1843. doi: 10.1271/bbb.90231
23. Wang L., Zhu Q., Lu A., et al. Sodium butyrate suppresses angiotensin II-induced hypertension by inhibition of renal (pro) renin receptor and intrarenal renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2017;35(9):1899-1908. doi: 10.1097/HJH.0000000000001378

24. Roshanravan N., Mahdavi R., Alizadeh E., et al. Effect of Butyrate and Inulin Supplementation on Glycemic Status, Lipid Profile and Glucagon-Like Peptide 1 Level in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Horm Metab Res.* 2017;49(11):886-891. doi: 10.1055/s-0043-119089
25. Natarajan N., Hori D., Flavahan S., et al. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41. *Physiol Genomics.* 2016;48(11):826-834. doi: 10.1152/physiolgenomics.00089.2016
26. Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes.* 2014;5(2):202-207. doi: 10.4161/gmic.27492
27. Laman J.D., Schoneveld A.H., Moll F.L., van Meurs M., Pasterkamp G. Significance of peptidoglycan, a proinflammatory bacterial antigen in atherosclerotic arteries and its association with vulnerable plaques. *Am J Cardiol.* 2002;90(2):119-123. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02432-3
28. Jie Z., Xia H., Zhong S.L., et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun.* 2017;8(1):845. Published 2017 Oct 10. doi: 10.1038/s41467-017-00900-1
29. Amabebe E., Robert F.O., Agbalalah T., Orubu E.S. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *Br J Nutr.* 2020;123(10):1127-1137. doi: 10.1017/S0007114520000380
30. Upadhyaya S., Banerjee G. Type 2 diabetes and gut microbiome: at the intersection of known and unknown. *Gut Microbes.* 2015;6(2):85-92. doi: 10.1080/19490976.2015.1024918
31. Harsch I.A., Konturek P.C. The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into «Old» Diseases. *Med Sci (Basel).* 2018;6(2):32. Published 2018 Apr 17. doi: 10.3390/medsci6020032
32. Wu J., Yang K., Fan H., Wei M., Xiong Q. Targeting the gut microbiota and its metabolites for type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1114424. Published 2023 May 9. doi: 10.3389/fendo.2023.1114424
33. de Vos W.M., Tilg H., Van Hul M., Cani P.D. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut.* 2022;71(5):1020-1032. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326789
34. Allegretti J.R., Kassam Z., Mullish B.H., et al. Effects of Fecal Microbiota Transplantation With Oral Capsules in Obese Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(4):855-863.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.006
35. Rhodes J.M.. The role of *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2007;56(5):610-612. doi: 10.1136/gut.2006.111872
36. Zhang J., Hoedt E.C., Liu Q., et al. Elucidation of *Proteus mirabilis* as a Key Bacterium in Crohn's Disease Inflammation. *Gastroenterology.* 2021;160(1):317-330.e11. doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.036
37. Pai C.S., Wang C.Y., Hung W.W., et al. Interrelationship of Gut Microbiota, Obesity, Body Composition and Insulin Resistance in Asians with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Pers Med.* 2022;12(4):617. Published 2022 Apr 11. doi: 10.3390/jpm12040617
38. Pedersen H.K., Gudmundsdottir V., Nielsen H.B., et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature.* 2016;535(7612):376-381. doi: 10.1038/nature18646
39. Xu Z., Jiang W., Huang W., Lin Y., Chan F.K., Ng S.C. Gut microbiota in patients with obesity and metabolic disorders — a systematic review. *Genes Nutr.* 2022;17(1):2. Published 2022 Jan 29. doi: 10.1186/s12263-021-00703-6
40. Thingholm L.B., Rühlemann M.C., Koch M., et al. Obese Individuals with and without Type 2 Diabetes Show Different Gut Microbial Functional Capacity and Composition. *Cell Host Microbe.* 2019;26(2):252-264.e10. doi: 10.1016/j.chom.2019.07.004
41. Duvallet C., Gibbons S.M., Gurry T., Irizarry R.A., Alm E.J.. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun.* 2017;8(1):1784. Published 2017 Dec 5. doi: 10.1038/s41467-017-01973-8
42. Bisanz J.E., Upadhyay V., Turnbaugh J.A., Ly K., Turnbaugh P.J. Meta-Analysis Reveals Reproducible Gut Microbiome Alterations in Response to a High-Fat Diet. *Cell Host Microbe.* 2019;26(2):265-272.e4. doi: 10.1016/j.chom.2019.06.013
43. O'Mahony S.M., Clarke G., Borre Y.E., Dinan T.G., Cryan J.F. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* 2015;277:32-48. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.027
44. Dinan T.G., Cryan J.F. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol.* 2017;595(2):489-503. doi: 10.1113/JP273106
45. Kennedy P.J., Cryan J.F., Dinan T.G., Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology.* 2017;112(Pt B):399-412. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002
46. Lin L., Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol* 18, 2 (2017). doi: 10.1186/s12865-016-0187-3
47. Rowland I., Gibson G., Heinken A. et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr* 57, 1–24 (2018). doi: 10.1007/s00394-017-1445-8
48. Wendeln A.C., Degenhardt K., Kaurani L., et al. Innate immune memory in the brain shapes neurological disease hallmarks. *Nature.* 2018;556(7701):332-338. doi: 10.1038/s41586-018-0023-4
49. Philip Mani A., Balasubramanian B., Mali L.A., Joseph K.S., Meyyazhagan A., Pappuswamy M., Joseph B.V. The Role of the Gut Microbiota in Neurodegenerative Diseases. *Microbiology Research.* 2024; 15(2):489-507. <https://doi.org/10.3390/microbiolres15020033>
50. Vogt N.M., Romano K.A., Darst B.F., et al. The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease. *Alz Res Therapy* 10, 124 (2018). doi: 10.1186/s13195-018-0451-2
51. Del Rio D., Zimetti F., Caffarra P., Tassotti M., Bernini F., Brighenti F., Zini A., Zanotti I. The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine-N-Oxide Is Present in Human Cerebrospinal Fluid. *Nutrients.* 2017; 9(10):1053. doi: 10.3390/nu9101053
52. Qiao C.M., Quan W., Zhou Y., et al. Orally Induced High Serum Level of Trimethylamine N-oxide Worsened Glial Reaction and Neuroinflammation on MPTP-Induced Acute Parkinson's Disease Model Mice. *Mol Neurobiol.* 2023;60(9):5137-5154. doi: 10.1007/s12035-023-03392-x
53. Zhang Y., Jian W. Signal Pathways and Intestinal Flora through Trimethylamine N-oxide in Alzheimer's Disease. *Curr Protein Pept Sci.* 2023;24(9):721-736. doi: 10.2174/1389203724666230717125406
54. Gao K., Mu C.L., Farzi A., Zhu W.Y. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Adv Nutr.* 2020;11(3):709-723. doi: 10.1093/advances/nmz127
55. Braidy N., Grant R., Adams S., et al. Mechanism for Quinolinic Acid Cytotoxicity in Human Astrocytes and Neurons. *Neurotox Res* 16, 77–86 (2009). doi: 10.1007/s12640-009-9051-z
56. Tanaka M., Török N., Tóth F., Szabó Á., Vécsei L. Co-Players in Chronic Pain: Neuroinflammation and the Tryptophan-Kynurenine Metabolic Pathway. *Biomedicines.* 2021; 9(8):897. doi: 10.3390/biomedicines9080897
57. Kowalski K., Mulak A. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(1):48-60. doi: 10.5056/jnm18087
58. Tan A.H., Lim S.Y., Lang A.E. The microbiome-gut-brain axis in Parkinson disease — from basic research to the clinic. *Nat Rev Neurol.* 2022;18(8):476-495. doi: 10.1038/s41582-022-00681-2
59. Wang Q., Luo Y., Ray Chaudhuri K., Reynolds R., Tan E.K., Pettersson S. The role of gut dysbiosis in Parkinson's disease: mechanistic insights and therapeutic options. *Brain.* 2021;144(9):2571-2593. doi: 10.1093/brain/awab156