

Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть 1. Микробиота кишечника, возраст и пол

Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Бойцов С. А.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Накопленный за последнее десятилетие опыт позволяет комплексно оценивать здоровье человека, учитывая не только влияние внешних факторов, генетической предрасположенности, но и рассматривать организм как “среду обитания” миллиардов микроорганизмов, которые непрерывно взаимодействуют с организмом хозяина. Состав микробиоты кишечника — самого “густонаселенного” органа — как оказалось, взаимосвязан с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В серии статей будет дано описание новых данных о взаимосвязи микробиоты кишечника и факторов кардиоваскулярного риска. В представленной публикации отражены современные представления о взаимосвязи кишечной микробиоты и немодифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний — возраста и пола. Описаны некоторые аспекты формирования микробиоты кишечника и внутриутробного раз-

вития до раннего детского возраста, изменение микробиоты по мере старения, представлены результаты исследований последних лет. Также описаны некоторые сведения о взаимосвязи пола и микробиоты кишечника.

Ключевые слова: микробиота кишечника, хроническое вялотекущее воспаление, старение организма, формирование микробиоты кишечника.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 92–95
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-92-95>

Поступила 22/06-2015

Принята к публикации 26/06-2015

Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part 1. Gut microbiota, age and sex

Kashtanova D. A., Tkacheva O. N., Boytsov S. A.

FSBI “State Scientific-Prevention Center of the Prevention Medicine” of the Healthcare Ministry. Moscow, Russia

The experience of the recent decade has led to ability of complex evaluation of human health, including not only external influences, genetic determinants, but to regard human body as an “environment” for billions of microbes that continuously interact with the host. Microbiota of the gut — the most “inhabited organ” — is it was discovered, relates to a variety of cardiovascular risk factors. In the series of articles the description of recent data to be provided of the relations of gut microbiota and cardiovascular risk factors. Current article focuses on the recent views on the relation with no modifiable cardiovascular risk

factors — sex and age. Some aspects to be described of the microbiota formation since in the womb development and during ageing, the recent results of the studies are described. Also some data on the relation of the sex and gut microbiota is mentioned.

Key words: gut microbiota, chronic subclinical inflammation, organism ageing, gut microbiota formation.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(4): 92–95
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-92-95>

КЦКЖ — короткоцепочечные жирные кислоты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Введение

В литературе последнего десятилетия все чаще обсуждается роль микробиоты кишечника в жизнедеятельности организма хозяина (рисунок 1).

В настоящее время микробиота уже рассматривается в качестве новой возможной мишени в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Микробиота взаимосвязана с факторами, лежащими в основе атерогенеза, увеличения жесткости сосудистой стенки, развитием ССЗ, с процессами воспаления. В представленной статье

будет рассмотрена взаимосвязь состава кишечной микробиоты с возрастом и полом.

Возраст и пол — основные немодифицируемые факторы риска ишемической болезни сердца, и к настоящему времени проведено множество исследований, подтвердивших связь с ними состава микробиоты кишечника. Не имея возможности повлиять ни на течение времени, ни на половую принадлежность, можно предупредить преждевременное старение, продлить здоровое активное долголетие, оказывая воздействие на развитие ССЗ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 393-91-88

e-mail: dr.kashtanova@gmail.com

[Каштанова Д. А.* — аспирант отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, зам. директора по научной и лечебной работе, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор].

Это та задача, которую ставят перед собой исследователи в современном мире.

Формирование микробиоты

Традиционно считалось, что колонизация микроорганизмами желудочно-кишечного тракта происходит после рождения. Последние исследования показали, что микроорганизмы присутствуют уже в плаценте, амниотической жидкости, пуповинной крови, меконии [1-3]. Известно также, что неправильное питание матери во время беременности или ребенка в раннем детском возрасте может привести к формированию обедненной, дефектной микробиоты кишечника [4], а в дальнейшем приводит к неправильному функционированию иммунной системы и регуляции генов, участвующих в липидном и углеводном обменах [5, 6]. Стресс матери во время беременности ведет к повышению содержания оппортунистических патогенов *Escherichia*, *Serratia* и *Enterobacter* и снижению лакто- и бифидобактерий у ребенка [7]. Таким образом, первым этапом в формировании микробиоты кишечника является внутриутробное развитие. В 2014г были опубликованы результаты исследования KOALA (Child, Parent and Health: Lifestyle and Genetic Constitution) о связи состава кишечной микробиоты в раннем детстве с последующим риском развития ожирения. У 909 одномесячных младенцев был выполнен анализ микробного состава кала. В течение 10 лет собирались данные об изменении массы тела. У детей с большим количеством при рождении *Bacteroides Fragilis* и некоторых других бактерий наблюдалось прогрессивное повышение индекса массы тела [8].

На микробиоту кишечника новорожденных среди прочих влияют такие факторы, как способ родоразрешения, гестационный срок и, конечно, питание ребенка в первые годы жизни [9]. Грудное вскармливание является оптимальным. Всемирная организация здравоохранения рекомендует не отказываться от грудного вскармливания до 2 лет [10]. Грудное молоко не только содержит протективные вещества, включая олигосахариды, обладающие пребиотической активностью и способностью вытеснять патогены, нуклеотиды, иммуноглобулины, цитокины, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), лактоферрин, но и служит источником важнейших для правильного развития и функционирования организма ребенка бактерий [11-13]. У детей на грудном вскармливании большее число бактерий рода *Bifidobacterium* и меньше потенциально неблагоприятных бактерий, в то время как у детей, получающих искусственное питание, более высокое содержание *Bacteroides*, *Clostridia*, *Klebsiella* [14, 15]. Продукция КЦЖК у детей, получающих грудное молоко, выше, чем у детей на искусственном вскармливании [16, 17].

Предполагают, что окончательное становление т.н. “энтеротипа” или “фекотипа” начинается с 18 мес. [18]. Примерно к 2-3 годам микробиота претерпевает последние изменения, формируется “взрослая” микробиота, которая на 60-70% будет оставаться неизменной на протяжении всей жизни [18]. Стоит отметить, что уровни некоторых бактерий, например, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*, намного более стабильны, нежели бактерии филума *Firmicutes* или *Proteobacteria* [19, 20]. Максимального разнообразия микробиота кишечника достигает к юности, но может и немного увеличиваться во взрослом возрасте. В этой экосистеме преобладают *Bacteroides* и *Firmicutes*, а бактерии *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia* представлены в меньших количествах [21]. Из домена Археев в микробиоте человека присутствует *Methanobrevibacter smithii* [22].

Старение

В отсутствии серьезных внешних факторов микробиота является высоко стабильной экосистемой, однако с возрастом соотношение меняется, по мере старения человека, стареет и его микробиота.

Физиологические процессы, связанные со старением, протекают у людей по-разному, и зависят от внешних факторов. Недостаточное усвоение питательных веществ — классический признак пожилого возраста, связанный с физиологическими изменениями, затрагивающими переваривание, всасывание, уменьшение чувствительности вкусовых, обонятельных рецепторов, затруднения при глотании, жевании. Снижается всасывание витамина B12, кальция, ионов железа, развивается атрофический гастрит. Снижение моторики ведет к копростазу, запорам, увеличению времени прохождения кала по кишечному тракту и накоплению белков бактерий и их брожению [23].

Дисбаланс между про- и противовоспалительными элементами у пожилых людей приводит к неспецифическому вяло текущему воспалению, называемому inflammaging (от англ. Inflammation — воспаление и aging — старение) [23]. Неспецифи-

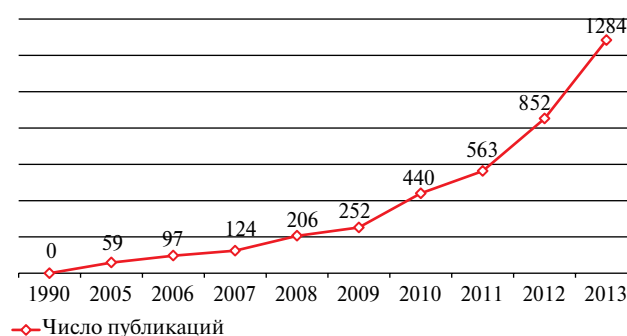


Рис. 1 Рост числа публикаций с 1990г по 2013г с упоминанием слов “gut microbiota” (“кишечная микробиота”) по данным Pubmed Medline trend.



Рис. 2 Микробиота кишечника и возраст.

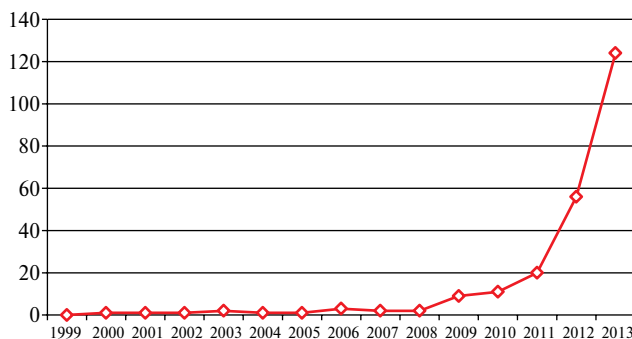


Рис. 3 Рост числа публикаций с 1999г по 2013г с упоминанием словосочетания “microbiota transplantation” (“трансплантация микробиоты”) по данным Pubmed Medline Trend.

ческое воспаление является основой развития онкологических, аутоиммунных, хронических неинфекционных заболеваний, болезни Альцгеймера, атеросклероза, остеоартрита, инсулинорезистентности, ССЗ и др. [24]. Механизмы развития хронического неспецифического воспаления еще не до конца изучены, но значительная роль отводится состоянию микробиоты, и доказательств воздействия микробиоты кишечника на процессы воспаления становится все больше.

Состав микробиоты кишечника пожилых людей отличается от микробиоты более молодых. Данные об изменениях в микробиоте несколько разнятся в зависимости от территории. С возрастом отмечается увеличение факультативных анаэробов и оппортунистических патогенов, повышение числа которых ассоциировано с неспецифическим воспалением и хрупкостью, а также ведет к уменьшению разнообразия микробиоты, снижению продукции КЦЖК, секреции муцина и повышению проницаемости слизистой оболочки для патогенов [25, 26]. С возрастом снижается представленность бактерий филума *Firmicutes*,

Bifidobacterium и *Lactobacillaceae*, *Clostridium* кластера XIVa, разнообразие микробиоты и увеличивается представленность *Bacteroidetes* и факультативных анаэробов [25]. У долгожителей, доживших до 100 лет, снижается содержание *Faecalibacterium prausnitzii*, и более чем в 10 раз повышается содержание *Eubacterium limosum* (*Clostridium* кластера XV), имеющих противовоспалительную активность, возможно, таким образом, у долгожителей поддерживается баланс иммунной системы [27].

Число и разнообразие видов *Bifidobacterium* в пожилом возрасте сокращается, одним из объяснений снижения содержания *Bifidobacterium* у пожилых людей является нарушение их адгезии из-за изменения химического состава и структуры слизистой оболочки толстой кишки. Причем у долгожителей их число выше, нежели у более молодых людей старшего возраста, но с худшим прогнозом [28]. В нескольких исследованиях было показано, что пробиотики оказывают положительное влияние на здоровье пожилых людей, например, при применении *Bifidobacterium lactis* у пожилых людей восстанавливается активность гранулоцитов и природных клеток-киллеров. Потребление *Lactobacillus pentosus* увеличивает секрецию иммуноглобулинов А у пожилых и снижает частоту инфекций дыхательных путей [29]. Таким образом, можно утверждать участие нормальной микробиоты кишечника в процессах “здорового старения”, что, вероятно, позволит в дальнейшем разработать дополнительные рекомендации не только для пожилых людей, но и для профилактики преждевременного старения (рисунок 2).

Пол и микробиота кишечника

Известно, что одним из немодифицируемых факторов риска ССЗ является мужской пол. Микробиота кишечника, по всей видимости, может различаться в зависимости от уровней половых гормонов, что, возможно, опосредованно влияет и на больший риск развития ССЗ у мужчин. Однако работ, посвященных изучению ассоциации пола или половых гормонов с микробиотой кишечника человека, не так много, в основном исследования проводились на животных.

В 2005г в одномоментном, поперечном исследовании на большой группе людей было показано, что граммотрицательные бактерии рода *Prevotella* и *Bacteroides* более представлены у мужчин, нежели у женщин. Многими исследованиями не подтверждаются различия микробиоты в зависимости от пола, однако это может быть связано с тем, что практически никогда не учитываются уровни половых гормонов.

Одним из наиболее ярких исследований на животных можно признать работу [30] в США, где изучалось состояние микробиоты кишечника у мышей мужского и женского пола до и после

пубертатного возраста. Результаты получились довольно интересными. Разнообразие микробиоты не различалось достоверно у мышей до пубертатного периода, но различалось после полового созревания, и было меньшим у мужских особей. Помимо того, состав микробиоты кишечника изменился только после пубертатного периода, причем в большей степени он изменился у мышей мужского пола. В дальнейшем некоторые мыши мужского пола были кастрированы, и оказалось, что состав их микрофлоры стал в большей мере схож с составом кишечной микробиоты мышей женского пола, нежели мужского. Для подтверждения результатов стерильным мышам была трансплантирована микробиота мышей женского пола, но в постпубертатном периоде их микробиота все равно менялась в зависимости от пола. У мышей мужского пола было больше представителей семейства *Porphyromonadaceae* (филум *Bacteroidetes*), а также *Lactobacillaceae*, *Veillonellaceae*, *Kineosporiaceae*, *Peptococcaceae* и *Enterobacteriaceae*, при колонизации стерильных мышей у мужских особей были выше уровни *Cytophagaceae*, *Peptostreptococcaceae* и *Bacteroidaceae*.

Литература

- Jimenez E, Fernandez L, Marin ML, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol* 2005; 51(4): 270-4.
- Moles L, Gomez M, Heilig H, et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS One* 2013; 8(6): e66986.
- Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014; 6(237): 237ra65.
- Salazar N, Arbolea S, Valdes L, et al. The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Front Genet* 2014; 5: 406.
- Canani RB, Costanzo MD, Leone L, et al. Epigenetic mechanisms elicited by nutrition in early life. *Nutr Res Rev* 2011; 24(2): 198-205.
- Morais AC, Oyama LM, de Oliveira JL, et al. Jussara (Euterpe edulis Mart.) supplementation during pregnancy and lactation modulates the gene and protein expression of inflammation biomarkers induced by trans-fatty acids in the colon of offspring. *Mediators Inflamm* 2014; 2014. <http://www.hindawi.com/journals/mi/2014/987927/>
- Zijlmans MA, Korpela K, Riksen-Walraven JM, et al. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 53: 233-45.
- Scheepers LE, Penders J, Mbakwa CA, et al. The intestinal microbiota composition and weight development in children: the KOALA Birth Cohort Study. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39(1): 16-25.
- Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118(2): 511-21.
- World Health Organization. Infant and young child feeding : model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. Geneva: World Health Organization 2009; 99 p.
- Marques TM, Wall R, Ross RP, et al. Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environmental factors. *Curr Opin Biotechnol* 2010; 21(2): 149-56.
- Solis G, de Los Reyes-Gavilan CG, Fernandez N, et al. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe* 2010; 16(3): 307-10.
- Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology* 2012; 22(9): 1147-62.
- Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe* 2011; 17(6): 478-82.
- Fallani M, Young D, Scott J, et al. Other Members of the I.T. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51(1): 77-84.
- Arbolea S, Binetti A, Salazar N, et al. Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS Microbiol Ecol* 2012; 79(3): 763-72.
- Le Huerou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast — v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev* 2010; 23(1): 23-36.
- Bergstrom A, Skov TH, Bahl MI, et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl Environ Microbiol* 2014; 80(9): 2889-900.
- Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science* 2013; 341(6141): 1237439.
- Rajilic-Stojanovic M, Heilig HG, Tims S, et al. Long-term monitoring of the human intestinal microbiota composition. *Environ Microbiol* 2012; 15(4): 1146-59.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473(7346): 174-80.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308(5728): 1635-8.
- Biagi E, Candela M, Fairweather-Tait S, et al. Aging of the human metaorganism: the microbial counterpart. *Age (Dordr)* 2012; 34(1): 247-67.
- Haq K, McElhaney JE. Immunosenescence: Influenza vaccination and the elderly. *Curr Opin Immunol* 2014; 29: 38-42.
- Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108 Suppl 1: 4586-91.
- Tiitonen K, Tynkkynen S, Ouwehand A, et al. The effect of ageing with and without non-steroidal anti-inflammatory drugs on gastrointestinal microbiology and immunology. *Br J Nutr* 2008; 100(1): 130-7.
- Biagi E, Nylund L, Candela M, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One* 2010; 5(5): e10667.
- Wang F, Huang G, Cai D, et al. Qualitative and Semiquantitative Analysis of Fecal Bifidobacterium Species in Centenarians Living in Bama, Guangxi, China. *Curr Microbiol* 2015; 71(1): 143-9.
- Shinkai S, Toba M, Saito T, et al. Immunoprotective effects of oral intake of heat-killed *Lactobacillus pentosus* strain b240 in elderly adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2013; 109(10): 1856-65.
- Yurkovetskiy L, Burrows M, Khan AA, et al. Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity* 2013; 39(2): 400-12.

Заключение

Необходимо отметить важность первых лет жизни и внутриутробного развития детей, здоровье населения начинается со здорового детства. Результаты исследований последних лет перевернули восприятие организма человека, более того, вновь подчеркнули необходимость комплексного подхода в лечении и профилактике, смелые идеи ученых “вырастить” здоровую флору сегодня кажутся все более реальными, активно во всем мире с большим успехом проводятся трансплантации кала, причем не только для лечения диареи, вызванной *Clostridium difficile*, но и идут исследования в области лечения воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника, метаболического синдрома и других расстройств. Рост числа публикаций на эту тему отражен на рисунке 3.

А связь состояния микробиоты кишечника с факторами риска ССЗ открывает новые возможности для профилактики и лечения ССЗ, учитывать особенности не только самого человека, но и его “жильцов”, что может стать следующим шагом в развитии персонализированной медицины.