

Переводная статья

DOI: 10.32415/jscientia_2026_12_1_38-55

EDN: NHCGWC

Кишечная микробиота, пробиотики и старение: молекулярные механизмы и значение для здорового старения (перевод на русский язык)

Ким Чу Юн¹¹ Центр исследований и разработок, hy Co., Ltd., Йоньин, Республика Корея**Переводчики:** С. И. Арсеньева ², С. Е. Билик ², А. Р. Егорова ²**Редакторы перевода:** О. В. Сидорова ³, И. Ю. Пчелин ⁴² Институт иностранных языков Российского университета дружбы народов, Москва, Россия³ Бюро переводов «Медконсалт», Москва, Россия⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

✉ Ким Чу Юн — monera@hy.co.kr

Недавние достижения в исследованиях микробиома показали, что возрастные физиологические изменения во многом определяются изменениями микробиоты, а не только течением времени. Старение часто сопровождается снижением микробного разнообразия и утратой таксонов, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, что приводит к нарушению барьерной функции кишечника и развитию персистирующего низкоинтенсивного воспаления, известного как инфламейджинг. Эти изменения затрагивают иммунные и метаболические пути, лежащие в основе иммунного старения, клеточного старения и функции митохондрий. Напротив, микробные экосистемы, обогащенные витаминами, вырабатывающими бутират и полиамины, характеризуются сохранением целостности эпителия, повышенной метаболической гибкостью и сбалансированной иммунной активностью. Накопленные данные свидетельствуют также о том, что кишечная микробиота взаимодействует с периферическими органами через оси «кишечник — кожа», «кишечник — мышцы» и «кишечник — головной мозг», влияя на тканеспецифические процессы старения. Данные, полученные в экспериментах на биологических моделях и в исследованиях с участием человека, показывают, что изменения рациона для целенаправленной модуляции микробиоты, прием пробиотиков и другие методы, нацеленные на оздоровление микробиоты, могут частично восстанавливать микробные функции, влияющие на старение, хотя ответы на вмешательства характеризуются выраженной межиндивидуальной вариабельностью. В последнее время можно отметить рост интереса к постбиотикам — микробным метаболитам и везикулярным компонентам, которые могут оказывать целевые эффекты без необходимости колонизации. Обобщая имеющуюся информацию о механизмах действия и трансляционные данные, настоящий обзор рассматривает вклад кишечной микробиоты в процессы старения и потенциал микробиом-ориентированных вмешательств для продления периода здоровой жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кишечная микробиота, старение, пробиотики, инфламейджинг, клеточная сенесценция, здоровое старение

ОРИГИНАЛ СТАТЬИ: Kim JY. Gut Microbiota, Probiotics, and Aging: Molecular Mechanisms and Implications for Healthy Aging. *J Microbiol Biotechnol.* 2026;36:e2511046. DOI: 10.4014/jmb.2511.11046.

Статья переведена на русский язык и опубликована согласно условиям лицензии Creative Commons Attribution (CC BY 4.0).

Эта статья доступна по лицензии Creative Commons «Attribution» («Атрибуция») 4.0 Всемирная

© Ким Чу Юн, 2026



Translated article

DOI: 10.32415/jscentia_2026_12_1_38-55
EDN: NHCWC

Gut Microbiota, Probiotics, and Aging: Molecular Mechanisms and Implications for Healthy Aging (Russian Translation)

Joo-Yun Kim ¹¹ R&BD Center, hy Co., Ltd., Yongin-si, Republic of Korea**Translators:** Sofiia I. Arsenieva ², Sofiia E. Bilik ², Alexandra R. Egorova ²**Editors:** Olga V. Sidorova ³, Ivan Yu. Pchelina ⁴² Institute of Foreign Languages, RUDN University, Moscow, Russia³ Medconsult Translation Agency, Moscow, Russia⁴ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

✉ Joo-Yun Kim — monera@hy.co.kr

Recent advances in microbiome research have highlighted that age-related physiological changes are closely shaped by shifts in the gut microbial community rather than by the passage of time alone. Aging is frequently accompanied by a decline in microbial diversity and the loss of short-chain fatty acid-producing taxa, changes that weaken the intestinal barrier and contribute to the persistent low-grade inflammation described as inflammaging. These alterations intersect with immune and metabolic pathways linked to immunosenescence, cellular senescence, and mitochondrial function. In contrast, microbial ecosystems enriched with butyrate-producing and polyamine-generating species have been associated with more stable epithelial integrity, improved metabolic flexibility, and balanced immune activity. Emerging findings also indicate that the gut microbiota communicates with peripheral organs through the gut-skin, gut-muscle, and gut-brain axes, influencing tissue-specific aging processes. Evidence from animal models and human studies shows that dietary modulation, probiotics, and other microbiota-directed approaches can partially restore microbial functions relevant to aging, although responses vary considerably across individuals. Interest is also growing in postbiotic strategies, including microbial metabolites and vesicle-based components, which may offer targeted effects without requiring colonization. By integrating these mechanistic and translational insights, this review outlines how the gut microbiota contributes to aging biology and discusses the potential for microbiome-based interventions to support healthspan.

KEYWORDS: Gut microbiota, Aging, Probiotics, Inflammaging, Cellular senescence, Healthy aging**ORIGINAL ARTICLE:** Kim JY. Gut Microbiota, Probiotics, and Aging: Molecular Mechanisms and Implications for Healthy Aging. *J Microbiol Biotechnol.* **2026**;36:e2511046. DOI: 10.4014/jmb.2511.11046.

The article was translated into Russian and published under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) license.



ВВЕДЕНИЕ

Старение — это постепенный и многокомпонентный биологический процесс, обусловленный накоплением молекулярных и клеточных повреждений с течением времени. Этот процесс приводит к снижению функций органов и тканей и способствует развитию хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования, метаболический синдром и нейродегенеративные расстройства [1]. Хотя старение неизбежно, оно больше не рассматривается как полностью пассивный и необратимый процесс. На фоне демографического старения населения в мире внимание научного сообщества сместилось с продления продолжительности жизни (lifespan) на увеличение периода здоровой жизни (healthspan) — времени, в течение которого физическое и когнитивное функционирование сохраняется на хорошем уровне [1].

Среди различных факторов, влияющих на здоровое старение, в последние годы ключевая роль отводится кишечной микробиоте. В желудочно-кишечном тракте человека обитают триллионы микроорганизмов, формирующих сложную экосистему, которая играет важнейшую роль в метаболизме питательных веществ, иммунной модуляции и нейроэндокринном взаимодействии [2–4]. Микробиом часто называют «вторым геномом»; он выполняет функцию интерфейса между организмом-хозяином и внешней средой. Нарушения в этой системе, известные как дисбиоз, связаны с рядом возраст-ассоциированных состояний, включая воспаление, метаболические расстройства и снижение когнитивных функций [5, 6]. Некоторые исследователи предполагают, что микробный дисбаланс сам по себе может представлять собой характерный признак старения [7], являясь одновременно биомаркером и терапевтической мишенью. В процессе старения между организмом-хозяином и кишечной микробиотой происходят динамичные двусторонние взаимодействия. Физиологические изменения, такие как изменение рациона, снижение моторики кишечника, ослабление иммунитета и прием лекарств, влияют на состав микробиоты, часто приводя к снижению ее

разнообразия и утрате полезных таксонов [2, 6, 8]. У пожилых людей эти изменения обычно сопровождаются снижением количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), и увеличением числа условно-патогенных микроорганизмов — патобионтов, провоцирующих воспалительный ответ [8, 9]. Эти изменения в микробиоме способствуют развитию персистирующего воспаления низкой интенсивности, окислительному стрессу и нарушению регуляции метаболизма; в целом эти факторы связаны со старческой астенией («хрупкостью») и возрастным снижением функций [8, 10, 11].

Примечательно, что долгожители, как правило, сохраняют микробный профиль кишечника, отличающийся от такового в общей популяции пожилых людей. Исследования показали, что обогащение противовоспалительными видами микроорганизмов, такими как *Akkermansia muciniphila*, способствует деградации муцина и продукции КЦЖК посредством перекрестного обмена метаболитами (кросс-фидинг) [12, 13]. Такая микробная сигнатура может играть защитную роль за счет поддержания барьерной функции кишечника и снижения выраженности системного воспаления [6, 12, 13]. Однако значимость отдельных таксонов может варьировать в зависимости от популяции, что требует осторожной интерпретации расхождений результатов исследований. У пожилых людей со старческой астенией или метаболическими нарушениями часто можно отметить снижение численности *Akkermansia* и бактерий семейства *Ruminococcaceae*; это подтверждает гипотезу о том, что состав микробиоты кишечника может служить индикатором биологического возраста [9]. Основываясь на этих наблюдательных данных, результаты экспериментов дополнительно подтверждают связь между микробиотой кишечника и старением. В поддержку причинно-следственной связи исследования на животных показали, что трансплантация микробиоты от молодых доноров пожилым животным улучшает физиологические показатели и продлевает продолжительность жизни [14–16]. Напротив, трансплантация микробиоты пожилых животных молодым организмам-хозяевам вызы-

вает системное воспаление и ускоряет активацию сигнальных путей, связанных со старением. Например, у молодых мышей, получивших микробиоту пожилых особей, наблюдается повышенный уровень фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α); этот эффект отсутствует у мышей, лишенных рецепторов ФНО- α , что свидетельствует о вовлечении цитокинов в старение, индуцированное микробиотой [17]. Также было показано, что такие вмешательства, как ограничение калорийности рациона и прием пробиотиков, способны ремоделировать микробиоту кишечника в сторону более молодого профиля, а также улучшать метаболические и иммунные функции в экспериментальных моделях старения [18, 19].

В совокупности эти данные подчеркивают значимость кишечной микробиоты как модифицируемого регулятора старения. Достижения в области метагеномного анализа и биоинформатики позволили создать микробиомные «часы старения», оценивающие биологический возраст на основе таксономических и функциональных сигнатур [20]. Поддержание разнообразного и стабильного состава кишечного микробиома является необходимым условием для контроля воспаления, сохранения метаболического гомеостаза и поддержания иммунной резистентности на поздних этапах жизни [6, 10, 18]. По мере того как исследования продолжают выявлять механизмы связи кишечных микроорганизмов с процессами старения организма-хозяина, микробиота-ориентированные вмешательства рассматривают в качестве перспективной стратегии продления периода здоровой жизни и улучшения качества жизни пожилых людей. Тем не менее, комплексные обзоры, интегрирующие оси «кишечник — кожа», «кишечник — мышцы» и «кишечник — головной мозг» с постбиотическими подходами и специфическими признаками старения, включая клеточное старение и воспалительное старение (инфламейджинг), остаются ограниченными. Настоящий обзор восполняет этот пробел, объединяя молекулярные данные и доклинические доказательства для формирования более четкой концептуальной основы будущих персонализированных микробиом-ориентированных вмешательств.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И КЛЕТОЧНОЕ СТАРЕНИЕ

Клеточное старение является одной из характерных черт старения и заключается в необратимой остановке клеточного цикла и формировании провоспалительного секреторного профиля, известного как секреторный фенотип, ассоциированный со старением (SASP) [6, 11]. Недавние исследования показывают, что кишечная микробиота играет регуляторную роль в этом процессе, модулируя системное воспаление и окислительный стресс, которые являются известными индукторами клеточного старения. Возраст-ассоциированный дисбиоз приводит к повышенной выработке активных форм кислорода (АФК) и провоспалительных медиаторов. В то же время было показано, что микробный метаболит фенилацетилглутамин (PAGln) повышает экспрессию генов, связанных со старением, и нарушает регуляцию клеточного цикла в экспериментальных моделях [21]. Кроме того, микробные компоненты, такие как липополисахариды (ЛПС), при нарушении барьерной функции кишечника могут проникать в кровоток, способствуя системному воспалению и повреждению клеток [22]. Исследования на животных показали, что у молодых мышей, колонизированных микробиотой старых особей, повышался уровень ФНО- α и маркеров клеточного старения. Подобные изменения не наблюдались у мышей, лишенных рецепторов ФНО- α , что указывает на опосредованный цитокинами механизм [17]. Схожие явления были отмечены и у беспозвоночных организмов, таких как *Drosophila*, у которых хроническая микробная стимуляция ускоряет повреждение тканей и сокращает продолжительность жизни вследствие гиперактивации иммунной системы и накопления АФК [23].

С другой стороны, некоторые микробные метаболиты, по-видимому, способны противодействовать клеточному старению. Среди них КЦЖК, и, в частности, масляная кислота (бутират), наиболее изучены в отношении их противовоспалительных свойств и способности к эпигенетическому регулированию. Бутират ингибирует гистондеацетилазы и активирует клеточные антиоксидантные сигналь-

ные пути, что способствует подавлению экспрессии генов SASP в стареющих тканях [19]. КЦЖК также поддерживают барьерную функцию кишечника, являясь основным источником энергии для эпителия и способствуя дифференцировке регуляторных Т-клеток, тем самым сдерживая воспаление и гиперактивацию иммунного ответа [6]. Исследования показали, что отдельные пробиотические штаммы, такие как *Bifidobacterium*, усиливают антиоксидантную защиту и снижают окислительный стресс как у млекопитающих, так и у нематод, что сопровождается увеличением продолжительности жизни и улучшением показателей периода здоровой жизни [23–25].

Кроме того, нутриенты кишечного происхождения, включая витамины группы В и полиамины, поддерживают митохондриальную активность и механизмы репарации ДНК, тем самым способствуя сохранению клеточной целостности и замедляя накопление стареющих клеток [19, 26]. В совокупности эти данные указывают на то, что кишечная микробиота может как ускорять, так и замедлять процессы клеточного старения в зависимости от своего состава и метаболической активности. В то время как дисбиоз способствует накоплению стареющих клеток за счет воспаления и окислительного стресса, сбалансированная микробная экосистема может активировать защитные механизмы, сохраняющие целостность и функцию тканей в процессе старения (рисунок 1) [6, 19, 21, 23]. Однако, поскольку данные сведения в основном получены на доклинических моделях, необходимо клиническое подтверждение того, что эти специфические механизмы могут быть непосредственно применимы к процессам старения у человека.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА, ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ СТАРЕНИЕ (ИНФЛАМЕЙДЖИНГ) И ИММУННОЕ СТАРЕНИЕ (ИММУНОСЕНЕСЦЕНЦИЯ)

Одной из определяющих биологических характеристик старения является системное низкоинтенсивное воспаление, получившее название «воспалительное старение» или «инфламейджинг» [11]. Это персистирующее воспалительное состояние характеризуется повышенными уровнями цирку-

лирующих провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ФНО- α , и сопровождается постепенным угнетением как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа. Данное явление, называемое иммунным старением или иммуносенесценцией, способствует ослаблению защиты от патогенов, снижению эффективности вакцинации и повышенной восприимчивости к инфекциям и хроническим заболеваниям у пожилых людей [11, 27, 28]. Появляющиеся данные указывают на то, что кишечная микробиота играет ключевую роль в развитии и прогрессировании как инфламейджинга, так и иммуносенесценции [6, 11, 22]. У здоровых молодых людей разнообразный и сбалансированный кишечный микробиом поддерживает иммунный гомеостаз посредством нескольких механизмов. Полезные микроорганизмы поддерживают целостность эпителиального барьера, способствуют дифференцировке регуляторных Т-клеток, которые подавляют избыточную активацию иммунной системы [6, 22]. Однако с возрастом по мере нарушения баланса микробиоты снижается численность полезных таксонов, таких как *Bifidobacterium* и бактерии-продуценты КЦЖК, тогда как доля провоспалительных и условно-патогенных видов увеличивается [6, 9, 22]. Эти сдвиги в составе микробиоты способствуют повышению проницаемости кишечника и обуславливают транслокацию микробных компонентов, таких как ЛПС, в системный кровоток. Результатом становится системное воздействие эндотоксинов, приводящее к хронической активации иммунной системы и поддержанию воспаления [22].

Исследования на животных представили убедительные доказательства роли кишечной микробиоты в развитии инфламейджинга. В одной из экспериментальных моделей трансплантация микробиоты старых особей молодым безмикробным мышам привела к повышению системных уровней воспалительных цитокинов и активации иммунных клеток. Эти эффекты не наблюдались у животных, лишенных рецептора ФНО- α , что указывает на ключевую роль цитокин-опосредованных сигнальных путей в воспалении, индуцированном микробиотой [17]. Клинические данные также подтверждают эту связь. У пожилых людей с микробными

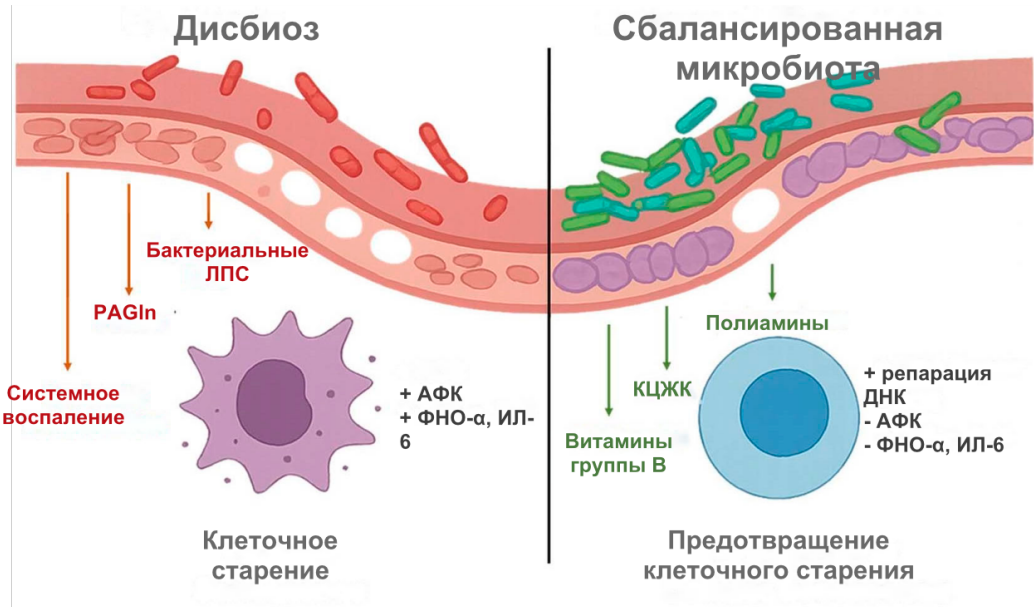


Рис. 1. Кишечная микробиота и клеточное старение: воспалительные и защитные пути. Кишечная микробиота влияет на клеточное старение через механизмы воспаления и окислительного стресса. Дисбиоз способствует транслокации ЛПС, накоплению АФК и активации SASP, что приводит к повреждению ДНК и развитию клеточного старения. Напротив, полезные метаболиты (КЦЖК, полиамины, витамины группы В) подавляют воспаление и поддерживают клеточный гомеостаз за счет сохранения митохондриальной функции и антиоксидантной защиты.

профилями, содержащими большое количество видов, повреждающих слизистую оболочку, часто выявляют признаки кишечного микровоспаления и нарушенной иммунной регуляции [6, 22].

По мере прогрессирования иммуносенесценции функциональные возможности иммунных клеток снижаются. Сокращаются популяции Т-клеток, нарушается функция В-клеток, а клетки врожденного иммунитета проявляют измененные профили активации. Эти изменения не только ослабляют защитные механизмы организма-хозяина, но и снижают эффективность вакцинации [11, 27, 28]. Снижение численности полезных бактерий дополнительно усугубляет иммунную дисфункцию. Например, бифидобактерии (*Bifidobacterium*) известны своей способностью усиливать мукозальный иммунитет и стимулировать выработку антител. Снижение численности бифидобактерий у пожилых людей может способствовать ослаблению гуморального иммунного ответа, типичному для данной популя-

ции [6, 28]. Ряд клинических исследований указывает на то, что микробиота-ориентированные вмешательства способны частично скорректировать возрастные нарушения иммунной функции. У пожилых людей прием пробиотиков был связан с усилением ответа на вакцинацию, снижением воспаления в кишечнике и модуляцией уровня системных иммунных маркеров [29]. Например, в одном исследовании было выявлено, что в результате приема пробиотиков повышался титр антител после вакцинации против гриппа и снижался уровень фекального кальпротектина — маркера кишечного воспаления. Однако выраженность этих эффектов характеризуется существенной межиндивидуальной вариабельностью, что отражает сложность взаимосвязей между организмом-хозяином и микробиотой.

Межиндивидуальная вариабельность подчеркивает необходимость разработки персонализированных подходов, учитывающих исходный состав

микробиоты, диетические привычки, иммунный статус и генетический фон [18, 30]. Хотя пробиотики и пребиотики представляют собой перспективную стратегию для модуляции кишечной среды и укрепления иммунитета, дальнейшие исследования должны быть направлены на выявление конкретных микробных и/или других факторов, зависящих от организма-хозяина, которые позволяют предсказывать ответ на вмешательство. Конечной целью является разработка персонализированных микробиом-ориентированных терапевтических подходов, поддерживающих иммунную устойчивость и уменьшающих выраженность инфламмеджинга у представителей различных пожилых популяций.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ГОМЕОСТАЗ ПРИ СТАРЕНИИ

Нарушение метаболизма представляет собой фундаментальный аспект старения, тесно связанный с прогрессирующим расстройством энергетического баланса, снижением чувствительности к инсулину и мышечной массы. С возрастом базальный метаболизм, как правило, снижается, тогда как доля жировой массы возрастает, что приводит к снижению метаболической гибкости и повышению риска развития хронических заболеваний, в том числе сахарного диабета 2 типа и саркопении [9, 11]. Роль микробиоты кишечника в модуляции указанных процессов обусловлена ее участием в метаболизме питательных веществ, гормональной регуляции и сигнальных путях, связанных с энергетическим гомеостазом клетки. У взрослых молодого возраста микробное сообщество с высоким разнообразием и значительной долей бактерий, продуцирующих КЦЖК, способствует поддержанию гомеостаза глюкозы и липидного обмена [31]. Указанные бактерии вносят вклад в регуляцию энергетического баланса организма-хозяина посредством продукции бутирата и иных КЦЖК, которые служат источником энергии для эпителиальных клеток толстой кишки и способствуют секреции метаболических гормонов, включая глюкагоноподобный пептид-1 [6]. Однако старение зачастую сопровождается сни-

жением микробного разнообразия и утратой видов, продуцирующих КЦЖК, что способствует нарушению барьерной функции кишечника, развитию системного воспаления и метаболической нестабильности [2, 6].

Результаты исследований на животных показывают, что ограничение калорийности питания способно ремоделировать кишечную микробиоту в сторону более молодого профиля, что сопровождается усилением синтеза КЦЖК и восстановлением метаболических сигнальных механизмов, а также повышением чувствительности к инсулину, подавлением воспаления и в некоторых случаях — увеличением продолжительности жизни [19]. Было продемонстрировано, что ряд микробных метаболитов оказывает влияние на ключевые пути регуляции энергетического обмена организма-хозяина. Например, КЦЖК, а также другие продукты микробного метаболизма, способны активировать два важных регулятора клеточного метаболизма — АМФ-активируемую протеинкиназу (АМФК) и сиртуин 1 (SIRT1). Эти молекулы регулируют митохондриальный биогенез, клеточные ответы на окислительный стресс и способность клетки к распознаванию нутриентов [6, 32]. Исследования на стареющих грызунах показали, что прием определенных штаммов лактобактерий (*Lactobacillus*) повышает уровень SIRT1 и мишени рапамицина (mTOR) в мышечной ткани, что приводило к улучшению митохондриальной функции и метаболических показателей [19]. Согласно данным ряда исследований, пробиотики и диетические вмешательства приводят к активации сигнального пути PGC-1 α как в мышечной ткани, так и в печени, что свидетельствует о возможности поддерживать энергетический метаболизм посредством модуляции микробиоты [25, 32].

Помимо энергетического метаболизма, кишечная микробиота также поддерживает антиоксидантную защиту и клеточный гомеостаз. Синтез микроорганизмами комплекса витаминов группы В и полиаминов (в частности, спермидина) ассоциирован с повышением активности митохондриальных ферментов, стимуляцией аутофагии и подавлением возраст-ассоциированного

ухудшения метаболизма [19, 26]. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что рацион с высоким содержанием клетчатки и ферментированных продуктов связан с улучшением уровня метаболических маркеров и увеличением продолжительности жизни, хотя причинно-следственные связи остаются предметом исследования. Напротив, возраст-ассоциированный дисбиоз, характеризующийся повышенным уровнем эндотоксинов, таких как ЛПС, связан с системным воспалением, нарушением сигнального пути инсулина, развитием метаболического синдрома и саркопении у пожилых людей [22, 33]. Исследования на животных подтверждают эти данные. У стареющих мышей истощение кишечной микробиоты посредством антибиотикотерапии усугубляло воспаление и атрофию мышечной ткани; в то же время трансплантация микробиоты от молодых доноров приводила к улучшению мышечной силы, морфологии мышечных волокон и функции митохондрий [32, 33]. Совокупность этих данных свидетельствует о том, что поддержание разнообразной и метаболически активной кишечной микробиоты является необходимым условием для сохранения энергетического гомеостаза в процессе старения. Благодаря способности к модуляции метаболических сигнальных путей организма-хозяина, поддержанию митохондриальной функции и снижению выраженности системного воспаления кишечная микробиота представляет собой перспективную терапевтическую мишень для вмешательств, направленных на продление периода здоровой жизни и профилактику возраст-ассоциированных метаболических нарушений. Трансляция этих доклинических данных на метаболическое старение человека представляет собой ключевую задачу, что требует проведения дополнительных клинических исследований. С практической точки зрения, диетические стратегии, основанные на продуктах, богатых клетчаткой, продуктах растительного происхождения и ферментированных продуктах, представляют собой эффективный и доступный способ сохранить микробное разнообразие и метаболическую устойчивость в пожилом возрасте [18, 19].

ОСИ «КИШЕЧНИК — ОРГАН» ПРИ СТАРЕНИИ: ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С КОЖЕЙ, МЫШЦАМИ И ГОЛОВНЫМ МОЗГОМ

Недавние исследования показали, что кишечная микробиота не только влияет на системную физиологию организма, но и взаимодействует с отдельными органами посредством специализированных коммуникационных путей, которые объединяют в концепцию осей «кишечник — орган». Среди них особое внимание привлекают оси «кишечник — кожа», «кишечник — мышцы» и «кишечник — головной мозг» ввиду их роли в возраст-ассоциированных изменениях. Ось «кишечник — кожа» демонстрирует, как микробный дисбаланс может способствовать старению кожи путем активации системного воспаления и нарушения целостности эпителиального слоя. Возраст-ассоциированный дисбиоз и повышение кишечной проницаемости провоцируют транслокацию воспалительных медиаторов в кровь, что может усиливать распад коллагена и ухудшать барьерную функцию кожи [19, 26]. Эта связь подтверждается клиническими данными. В рандомизированном контролируемом исследовании добавление в рацион *Lactobacillus plantarum* HY7714 приводило к улучшению гидратации кожи, повышению ее эластичности и уменьшению глубины морщин у женщин среднего возраста. Исследования механизмов действия показывают, что данный штамм может действовать как локально, так и системно, усиливая барьерную функцию кишечника и модулируя сигнальные пути, участвующие в ремоделировании дермального матрикса [34–36]. Помимо роли отдельных штаммов, недавние комплексные обзоры [37, 38] подчеркивают, что микробиом кишечника влияет на старение кожи посредством системной модуляции иммунитета и продукции биоактивных метаболитов. КЦЖК и фенольные соединения, образующиеся в кишечнике, могут достигать кожи через системный кровоток, где оказывают антиоксидантное действие и защищают от фотостарения, индуцированного ультрафиолетовым (УФ) излучением. Кроме того, поддержание разнообразия кишечной микробиоты является

критически важным для снижения системного уровня воспалительных цитокинов, разрушающих коллаген и эластин, что способствует сохранению структурной целостности кожи [38].

Ось «кишечник — мышцы» представляет собой еще одно перспективное направление исследований, особенно в контексте саркопении — состояния, характеризующегося возраст-ассоциированной потерей массы и функции скелетных мышц. Дисбиоз кишечника участвует в патогенезе саркопении, способствуя развитию хронического воспаления, инсулинорезистентности и нарушения всасывания питательных веществ. На доклинических моделях мышей, лишенных микробиоты (безмикробные мыши), были продемонстрированы дефекты развития скелетной мускулатуры; при этом восстановление микробного разнообразия посредством трансплантации фекальной микробиоты от молодых доноров приводило к увеличению размера мышечных волокон, повышению силы и митохондриальной активности [32, 33]. Показано, что некоторые штаммы, такие как *L. plantarum* HY7715, повышают экспрессию генов, связанных с миогенезом и биогенезом митохондрий, одновременно снижая экспрессию маркеров катаболизма и воспаления. Благоприятные эффекты на дифференцировку мышечных клеток и энергетический обмен в условиях воспаления оказывают даже инактивированные нагреванием формы этого штамма и его внеклеточные везикулы [12, 33]. Полученные данные свидетельствуют о том, что как живые, так и нежизнеспособные микробные компоненты могут играть роль в поддержании здоровья мышц в процессе старения.

Ось «кишечник — головной мозг» подчеркивает системное влияние микробиоты кишечника, особенно в контексте нейродегенерации и когнитивного снижения. Старение обычно сопровождается ухудшением памяти, перепадами настроения и повышенным риском нейродегенеративных заболеваний — на все эти состояния может влиять состав кишечной микробиоты. Микробные метаболиты, такие как КЦЖК, катаболиты триптофана и триметиламин-N-оксид, участвуют в модуляции целостности гематоэнцефалического барьера, нейровоспаления и функции нейронов. Дисбиоз ассо-

циирован с активацией микроглии, повышенной проницаемостью кишечного и гематоэнцефалического барьеров, а также с нарушением метаболизма нейромедиаторов. В клинических исследованиях прием пробиотиков, содержащих такие штаммы, такие как *L. rhamnosus* GG и *Bifidobacterium breve*, позволил достичь умеренного улучшения когнитивных показателей, настроения и качества сна у пожилых людей и пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [39–42]. Хотя точные механизмы остаются предметом исследования, двунаправленная связь между кишечником и головным мозгом посредством нервных, иммунных и эндокринных путей все чаще рассматривается как перспективная терапевтическая мишень для сохранения когнитивного здоровья в процессе старения.

Оси «кишечник — орган» в совокупности подчеркивают системное воздействие кишечной микробиоты, выходящее за пределы желудочно-кишечного тракта. Состав и функции микробиоты, по-видимому, определяют тканеспецифические фенотипы старения кожи, скелетной мускулатуры и головного мозга. Модуляция микробиоты кишечника посредством целенаправленных диетических вмешательств, применения пробиотиков или постбиотиков представляет собой новаторский интегративный подход к коррекции возраст-ассоциированного снижения функций органов и может способствовать продлению периода здоровой жизни и улучшению качества жизни пожилых людей (таблица 1).

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА: ВМЕШАТЕЛЬСТВА, ОРИЕНТИРОВАННЫЕ НА МИКРОБИОМ, НА МОДЕЛЯХ СТАРЕНИЯ

Доклинические исследования предоставили основополагающие данные о причинно-следственных связях между кишечной микробиотой и биологическими процессами старения. Эксперименты на биологических моделях, как позвоночных, так и беспозвоночных, показали, что модуляция состава кишечной микробиоты способна значительно влиять на продолжительность жизни, период здоровой жизни и физиологические функции. У африканского бирюзового нотобранха

Таблица 1

Обобщение данных по осям «кишечник — орган»

Ось «кишечник — орган»	Ключевые механизмы и вмешательства	Ссылки на источники литературы	Уровень доказательности*	Основные результаты	Ограничения / важные аспекты
Ось «кишечник — кожа»	Штамм <i>Lactobacillus plantarum</i> HY7714 и его внеклеточные везикулы (EV) способствуют укреплению барьерной функции кишечника, оказывают системное противовоспалительное действие, а также модулируют иммунный ответ и окислительный стресс посредством метаболитов кишечной микробиоты, включая КЦЖК и фенольные соединения.	[34–38]	Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) с малой и средней выборкой, доклинические данные	Улучшение гидратации кожи, ее эластичности, уменьшение глубины морщин и показателя трансэпидермальной потери воды (TEWL); EV модулировали сигнальные пути mTOR и NF-κB, а также подавляли экспрессию MMP-1/3	Ограниченный объем клинических данных о EV; необходимость проведения аналогичных подтверждающих исследований и валидации долгосрочных исходов
Ось «кишечник — мышцы»	<i>Lactobacillus plantarum</i> HY7715 и его EV, таксоны, продуцирующие КЦЖК и витамины, трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ)	[14, 15, 19, 25, 26, 30, 32]	Доклинические данные (высокая достоверность), наблюдательные исследования	Увеличение силы и выносливости мышц, увеличение площади поперечного сечения волокон, активация экспрессии PGC-1α, биогенез митохондрий; снижение экспрессии генов мышечной атрофии (atrogenes) и цитокинов	Отсутствие РКИ с участием людей; неоднородность рациона питания и уровня физической активности
Ось «кишечник — головной мозг»	Психобиотики (смесь штаммов <i>Lactobacillus</i> и <i>Bifidobacterium</i>), пищевые волокна, полифенолы.	[39–45]	РКИ с малой выборкой участников Метаанализы (с гетерогенными данными)	Улучшение когнитивных функций, качества сна и снижение тревоги; небольшое положительное влияние на двигательные функции при болезни Паркинсона	Ограниченный объем выборки; причинно-следственная связь не установлена
Иммуносенescенция / инфламеджинг	Применение пробиотиков, содержащих несколько штаммов микроорганизмов, в сочетании с диетой средиземноморского типа	[18, 29, 46–48, 50]	РКИ и метаанализы (умеренное качество доказательств)	Снижение уровня С-реактивного белка (CRP) и фекального кальпротектина; улучшение ответа на вакцинацию и показателей индекса астении (frailty index)	Гетерогенность продуктов; изменчивость ответа; необходимость персонализации на основе биомаркеров

*Уровень доказательности: доклинические исследования (на клетках/животных) < малые РКИ < средние/крупные РКИ < метаанализ.

Фурцера (*Nothobranchius furzeri*), который является самой короткоживущей лабораторной моделью среди позвоночных, трансплантация микробиоты от молодых доноров приводила к увеличению продолжительности жизни и улучшению двигательной активности, тогда как микробиота старых особей ускоряла проявление признаков старения у молодых реципиентов [16]. Что касается моделей старения млекопитающих, безмикробные или получавшие антибиотики мыши нередко демонстрируют признаки преждевременного старения, включая системное воспаление, окислительный стресс и иммунную дисфункцию. Эти фенотипы могут быть обратимы при реколонизации здоровой микробиотой, что подтверждает ключевую роль кишечных микроорганизмов в поддержании физиологической стабильности [14, 15]. В моделях прогероидных мышей трансплантация кишечной микробиоты от здоровых доноров снижала уровни системных воспалительных маркеров и улучшала метаболические показатели, что сопровождалось увеличением выживаемости по сравнению с контрольной группой [14]. Многообещающие результаты также получены при целенаправленном введении отдельных полезных микроорганизмов. Добавление *Akkermansia muciniphila* в рацион старых мышей способствовало укреплению барьерной функции кишечника, снижению активации иммунной системы и нормализации метаболизма желчных кислот [13]. Сконструированные микробные консорциумы или метаболиты, продуцируемые комменсальными бактериями, продемонстрировали способность модулировать сигнальные пути организма-хозяина, связанные с долголетием и устойчивостью к стрессу, у нематод и дрозофил [19, 23]. Эти данные свидетельствуют о том, что микробиота-ориентированные стратегии способны модулировать биологическое старение через несколько механизмов, включая метаболическое ремоделирование, иммунорегуляцию и поддержание целостности тканей. Несмотря на многообещающие результаты доклинических исследований, их трансляция в клиническую практику требует тщательной валидации в клинических условиях, особенно в отношении долгосрочной безопасности, воспроизводимости эффектов и эффективности.

Интеграция мультимедийных технологий, включая метагеномику, метаболомику и транскриптомику, имеет ключевое значение для выявления микробных сигнальных путей, влияющих на старение, и разработки микробиом-ориентированных вмешательств нового поколения с установленным механизмом действия и потенциалом клинического применения.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ЗДОРОВОГО СТАРЕНИЯ

Хотя клинические данные пока немногочисленны по сравнению с доклиническими данными, растущее число клинических исследований позволяет предположить, что воздействие на кишечную микробиоту способно улучшать исходы, связанные со здоровьем, у пожилых людей [18, 39–49]. В исследовании NU-AGE однолетнее вмешательство с использованием диеты средиземноморского типа, богатой клетчаткой и полифенолами, значимо повысило микробное разнообразие и снизило выраженность старческой астении у пожилых участников. Увеличение численности таких полезных родов, как *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* и *Roseburia*, сопровождалось снижением маркеров воспаления, включая СРБ и интерлейкин-17 (ИЛ-17), а также замедлением ухудшения когнитивных функций и физической работоспособности [18].

Многочисленные исследования пробиотиков также свидетельствуют о благоприятном влиянии на функциональные показатели у пожилых людей. Метаанализы показали, что прием добавок с пробиотиками может снижать уровень СРБ в сыворотке, что указывает на системный противовоспалительный потенциал данного подхода [47]. У пожилых людей ежедневное употребление ферментированного молока с *Lactobacillus casei* Shirota улучшало функцию кишечника и обеспечивало ощущение комфорта в ЖКТ [39]. У пациентов с болезнью Альцгеймера 12-недельный прием штаммов пробиотиков *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* улучшил результаты оценки по шкале MMSE и привел к снижению маркеров окислительного стресса [42–45]. Аналогично, применение *L. rhamnosus* GG оказало благоприятное влияние на когнитивные

показатели у лиц среднего и пожилого возраста [32]. При болезни Паркинсона пробиотики способствовали устранению запора и были связаны с умеренным улучшением двигательной функции, что предполагает их потенциальное применение в качестве дополнительной терапии [40]. Системные механизмы и стратегии вмешательства, связывающие кишечную микробиоту со здоровым старением, включая оси «кишечник — кожа», «кишечник — мышцы» и «кишечник — головной мозг», представлены в концептуальной схеме на рисунке 2.

Пробиотики в целом безопасны и хорошо переносятся при правильном применении, хотя их использование у лиц с выраженным иммунодефицитом или пациентов с имплантированными инвазивными медицинскими изделиями требует осторожности [40, 46, 48, 49]. Разнообразие коммерческих продуктов остается проблемой,

поскольку их составы различаются по штаммам, дозировке и качеству. Более того, межличностные различия в микробном составе кишечника, генетике организма-хозяина и питании могут существенно влиять на ответ на вмешательство [30]. Эти факторы объясняют, почему «универсальные» стратегии часто дают нестабильные результаты, и подчеркивают важность персонализированных подходов, которые интегрируют исходные данные о микробиоме, профиле нутриентов и биомаркерах организма-хозяина [18, 30].

Несмотря на многообещающие результаты, трансляция микробиота-ориентированных стратегий в клиническую геронтологию сопряжена с рядом проблем. Гетерогенность состава пробиотических препаратов, исследуемых популяций и длительности исследований ограничивает прямое сравнение результатов и затрудняет интер-

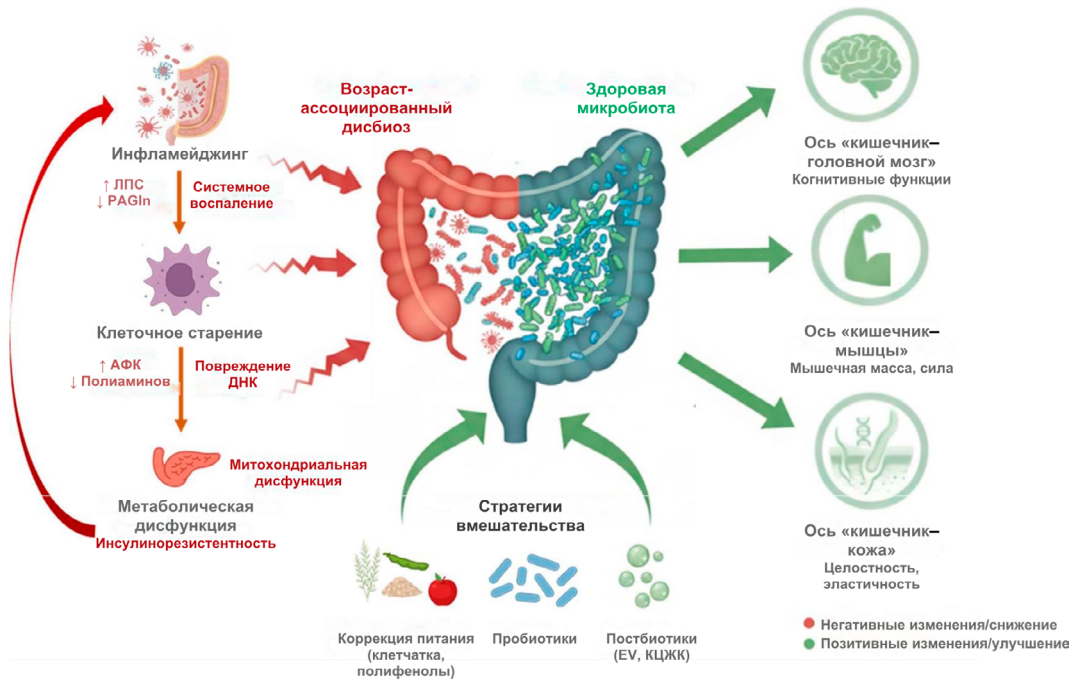


Рис. 2. Кишечная микробиота, пробиотики и старение: системные механизмы и стратегии вмешательства. Кишечная микробиота связана с биологическими процессами старения, включая клеточные, иммунные и метаболические пути, и влияет на несколько систем органов через оси «кишечник — кожа», «кишечник — мышцы» и «кишечник — головной мозг». Пробиотики, пребиотики и постбиотики способствуют восстановлению баланса микробиоты и поддерживают системные механизмы, значимые для здорового старения.

претацию метаанализов [50, 51]. Большинство исследований проведено с участием относительно здоровых пожилых людей, тогда как популяции ослабленных пожилых людей и пациентов со сложной патологией, которые могли бы получить наибольшую пользу, остаются недостаточно представленными в исследованиях [48]. Кроме того, все еще отсутствуют надежные биомаркеры для количественной оценки биологического старения или микробиота-опосредованного восстановления функций. Распространенные суррогатные маркеры, такие как СРБ, ИЛ-6 и фекальный кальпротектин, дают полезную информацию о воспалении, но могут неточно отражать долгосрочные функциональные исходы [52–54]. Отсутствие единых регуляторных стандартов для пробиотиков и живых биотерапевтических продуктов (ЖБП) представляет собой дополнительное препятствие. Требования к идентификации штамма, качеству производства, указанию количественного состава при маркировке и обоснованию клинических свойств существенно различаются в разных регионах [55–57]. Для развития этой области будущие клинические исследования должны интегрировать мультиомные платформы, включая метагеномику, метаболомику и транскриптомику, чтобы прояснить основные молекулярные механизмы действия пробиотиков или диетических вмешательств. Кроме того, для обеспечения сопоставимости между исследованиями необходимо использовать стандартизированные функциональные показатели, включая индексы астении, тесты физической работоспособности и оценки когнитивных функций [30, 58–60]. Для того чтобы сделать возможным ответственное и воспроизводимое клиническое применение микробиом-ориентированных методов для содействия здоровому старению, необходимо установить глобальные стандарты классификации пробиотиков и постбиотиков, наряду с геномной верификацией штаммов [55, 57, 61]. Для стандартизации микробиота-ориентированных вмешательств требуется структурированная модель с рекомендациями по клиническим областям, конечным точкам и ключевым аспектам дизайна исследований. Пример такой модели представлен в таблице 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кишечная микробиота играет ключевую роль в модуляции широкого спектра биологических процессов, влияющих на старение, включая иммунную функцию, метаболическую регуляцию, клеточное старение и нейродегенеративные изменения [62, 63]. Растущее количество данных, полученных как в доклинических, так и в клинических исследованиях, подчеркивает значительное влияние кишечных микроорганизмов на процесс старения, особенно их участие в поддержании иммунного гомеостаза, снижении выраженности системного воспаления и сохранении здорового метаболизма. Возраст-ассоциированный дисбиоз, характеризующийся снижением разнообразия микробиоты и уменьшением количества полезных бактерий, нарушает эти процессы, способствуя развитию старческой астении («хрупкости»), хронического воспаления и когнитивному снижению, которые часто сопровождают старение. Кишечная микробиота влияет на ключевые сигнальные пути, связанные со старением, посредством таких механизмов, как продукция КЦЖК, микробных метаболитов и модуляция иммунных реакций. Эти данные подчеркивают важность поддержания сбалансированного и разнообразного микробиома как терапевтической стратегии здорового старения. Такие вмешательства, как коррекция питания, применение пробиотиков, пребиотиков и перспективных постбиотиков, демонстрируют высокий потенциал в отношении восстановления микробного баланса и замедления возраст-ассоциированного снижения иммунной функции, метаболического здоровья и когнитивных функций. Клинические исследования показали, что эти микробиом-ориентированные стратегии могут уменьшать интенсивность воспаления, улучшать иммунный ответ и даже повышать показатели физического и когнитивного функционирования у пожилых людей.

Несмотря на успехи научных исследований, трансляция этих данных в клиническую практику по-прежнему сталкивается со значительными препятствиями. Межиндивидуальная вариабельность состава микробиоты в сочетании с отсутствием стандартизированных биомаркеров ста-

Таблица 2

Методологическая основа и конечные точки для оценки микробиом-ассоциированных функциональных исходов в клинических исследованиях

Клиническая область	Первичные/вторичные конечные точки	Методы оценки	Продолжительность	Ключевые аспекты дизайна исследования
Системное воспаление	Высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), ИЛ-6, титры антител после вакцинации (сероконверсия, геометрическое среднее титра (GMT))	Иммуноферментный анализ (EISA), мультиплексные анализы	≥12 недель	Регистрация сопутствующей медикаментозной терапии, перенесенных инфекций и сезонных колебаний
Физическая функция и старческая астеня	Краткий набор тестов физической работоспособности (SPPB), сила сжатия кисти, тест 6-минутной ходьбы (6MWT), шкала FRAIL	Стандартизированные протоколы оценки физической работоспособности	12–24 недели	Контроль диеты и физической активности; добавление двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) для оценки мышечной массы
Когнитивные функции и психическое здоровье	Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), Монреальская когнитивная оценка (MoCA), шкалы оценки сна/тревоги	Когнитивные тесты + валидированные опросники	12–24 недели	Учет уровня образования и наличия симптомов депрессии
Здоровье кожи	Гидратация, эластичность, глина морщин, трансэпидермальная потеря воды	Корнеометр, кутометр, 3D-оптический анализ	8–12 недель	Учет УФ-облучения, сезона и использования косметики
Барьерная функция кишечника	Фекальный кальпротектин, липополисахарид-связывающий белок (LBP), зонулин	Наборы реагентов для иммуноферментного анализа	≥12 недель	Исключение лиц, принимавших антибиотики или НПВП
Микробиом и метаболиты	α/β-разнообразия, ключевые таксоны, КЦЖК, TMAO, PAFin	Секвенирование 16S рРНК / метабеномный анализ, целевая метаболомика	Исходный уровень + уровень после завершения вмешательства	Использование для выявления ответивших на лечение и причинно-следственных связей

рения и нормального состояния микробиоты осложняет разработку универсально эффективных вмешательств. Кроме того, на исходы микробиом-ориентированной терапии дополнительно влияют особенности генетического фона организма-хозяина, различия в питании и образе жизни, что требует персонализированных подходов, учитывающих индивидуальные микробные профили и состояние здоровья. Для преодоления этих ограничений необходимо проведение крупномасштабных многоцентровых исследований с целью подтверждения эффективности, разработки стандартизированных функциональных биомаркеров (помимо СРБ/ИЛ-6), специфичных к микробиом-опосредованным изменениям здоровья, а также использования искусственного интеллекта и машинного обучения для прогнозирования индивидуального ответа на персонализированную терапию ЖБП или постбиотиками. Эти усилия требуют гармонизации регуляторных стандартов для ЖБП и единых стандартов отчетности для обеспечения воспроизводимости и сопоставимости клинических исходов. Кроме того, применение теоретических знаний о микробиоте для достижения и оценки заметного улучшения периода здоровой жизни требует строгой валидации мультиомных данных в сопоставлении с показателями физического и когнитивного функционирования.

Для полноценного использования данных о микробиоте в стратегиях, направленных на укрепление здоровья, необходима комплексная интеграция мультиомных технологий (включая метагеномику, метаболомику и транскриптомику)

с целью выявления механизмов, лежащих в основе влияния микробиоты на старение. Объединение этих подходов позволит получить более полное представление о том, как микробные сообщества взаимодействуют с тканями организма-хозяина, влияют на сигнальные пути и вносят вклад в функциональные исходы, связанные с иммунитетом, метаболизмом и здоровьем нервной системы. Такой комплексный анализ также поможет идентифицировать специфические микробные профили или метаболиты, которые запускают благоприятные физиологические реакции, создавая более прочную основу для прицельных вмешательств. Эти данные послужат основой для разработки целевых персонализированных микробиом-ориентированных вмешательств, способных продлить период здоровой жизни и улучшить качество жизни пожилых людей. В целом, ожидается, что модуляция микробиома станет неотъемлемым компонентом стратегий, направленных на содействие здоровому старению, сохранение субъективного ощущения энергии и жизненной силы, а также снижение бремени возраст-ассоциированных заболеваний.

Финансирование: Автор заявляет об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Концептуализация: Ким Чу Юн; Программное обеспечение, валидация и визуализация: Ким Чу Юн; Написание, проверка и редактирование: Ким Чу Юн.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs. World Population Ageing 2019: Highlights. United Nations; **2019**.
2. O'Toole PW, Jeffery IB. Gut microbiota and aging. *Science*. **2015**;350(6265):1214-1215. DOI: 10.1126/science.aac8469
3. Tseng CH, Wu CY. From dysbiosis to longevity: a narrative review into the gut microbiome's impact on aging. *J Biomed Sci*. **2025**;32(1):93. DOI: 10.1186/s12929-025-01179-x
4. Kadyan S, Bhambhal A, Gadia C, et al. Microbiome approaches to promote healthy ageing. *Genome Med*. **2025**;17:75. DOI: 10.1038/s41575-022-00605-x
5. Buford TW. (Dis)Trust your gut: the gut microbiome in age-related inflammation, health, and disease. *Microbiome*. **2017**;5(1):80. DOI: 10.1186/s40168-017-0296-0

6. Ghosh TS, Shanahan F, O'Toole PW. The gut microbiome as a modulator of healthy ageing. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. **2022**;19(9):565-584. DOI: 10.1038/s41575-022-00605-x
7. Carter CS. A "Gut Feeling" to Create a 10th Hallmark of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. **2021**;76(11):1891-1894. DOI: 10.1093/gerona/ghab191
8. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. **2012**;488(7410):178-184. DOI: 10.1038/nature11319
9. Odamaki T, Kato K, Sugahara H, et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol*. **2016**;16:90. DOI: 10.1186/s12866-016-0708-5
10. Wilmsanski T, Diener C, Rappaport N, et al. Gut microbiome pattern reflects healthy ageing and predicts survival in humans. *Nat Metab*. **2021**;3(2):274-286. DOI: 10.1038/s42255-021-00348-0
11. Franceschi C, Garagnani P, et al. Inflammaging and 'Garb-aging'. *Trends Endocrinol Metab*. **2017**;28(3):199-212. DOI: 10.1016/j.tem.2016.09.005
12. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, et al. Gut Microbiota and Extreme Longevity. *Curr Biol*. **2016**;26(11):1480-1485. DOI: 10.1016/j.cub.2016.04.016
13. van der Lugt B, van Beek AA, Aalvink S, et al. Akkermansia muciniphila ameliorates the age-related decline in colonic mucus thickness and attenuates immune activation in accelerated aging Ercc1- Δ 7 mice. *Immun Ageing*. **2019**;16:6. DOI: 10.1186/s12979-019-0145-z
14. Bárcena C, Valdés-Mas R, Mayoral P, et al. Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice. *Nat Med*. **2019**;25(8):1234-1242. DOI: 10.1038/s41591-019-0504-5
15. Chen Y, Zhang S, Zeng B, et al. Transplant of microbiota from long-living people to mice reduces aging-related indices and transfers beneficial bacteria. *Aging (Albany NY)*. **2020**;12(6):4778-4793. DOI: 10.18632/aging.102872
16. Smith P, Willemsen D, Popkes M, et al. Regulation of life span by the gut microbiota in the short-lived African turquoise killifish. *Elife*. **2017**;6:e27014. DOI: 10.7554/eLife.27014
17. Fransen F, van Beek AA, Borghuis T, et al. Aged Gut Microbiota Contributes to Systemic Inflammation after Transfer to Germ-Free Mice. *Front Immunol*. **2017**;8:1385. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01385
18. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut*. **2020**;69(7):1218-1228. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319654
19. Matsumoto M, Kurihara S, Kibe R, et al. Longevity in mice is promoted by probiotic-induced suppression of colonic senescence dependent on upregulation of gut bacterial polyamine production. *PLoS One*. **2011**;6(8):e23652. DOI: 10.1371/journal.pone.0023652
20. Galkin F, Mamoshina P, Aliper A, et al. Human Gut Microbiome Aging Clock Based on Taxonomic Profiling and Deep Learning. *iScience*. **2020**;23(6):101199. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101199
21. Yang H, Wang T, Qian C, et al. Gut microbial-derived phenylacetylglutamine accelerates host cellular senescence. *Nat Aging*. **2025**;5(3):401-418. DOI: 10.1038/s43587-024-00795-w
22. Thevaranjan N, Puchta A, Schulz C, et al. Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction. *Cell Host Microbe*. **2017**;21(4):455-466.e4. DOI: 10.1016/j.chom.2017.03.002
23. Sonowal R, Swimm A, Sahoo A, et al. Indoles from commensal bacteria extend healthspan. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2017**;114(36):E7506-E7515. DOI: 10.1073/pnas.1706464114
24. Baek JS, Shin YJ, Ma X, et al. Bifidobacterium bifidum and Lactobacillus paracasei alleviate sarcopenia and cognitive impairment in aged mice by regulating gut microbiota-mediated AKT, NF- κ B, and FOXO3a signaling pathways. *Immun Ageing*. **2023**;20(1):56. DOI: 10.1186/s12979-023-00381-5
25. Chen LH, Chang SS, Chang HY, et al. Probiotic supplementation attenuates age-related sarcopenia via the gut-muscle axis in SAMP8 mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. **2022**;13(1):515-531. DOI: 10.1002/

jcs.12849

26. Kiechl S, Pechlaner R, Willeit P, et al. Higher spermidine intake is linked to lower mortality: a prospective population-based study. *Am J Clin Nutr.* **2018**;108(2):371-380. DOI: 10.1093/ajcn/nqy102
27. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, et al. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes?. *Front Immunol.* **2018**;8:1960. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01960
28. Jukic Peladic N, Dell'Aquila G, Carrieri B, et al. Potential Role of Probiotics for Inflammaging: A Narrative Review. *Nutrients.* **2021**;13(9):2919. DOI: 10.3390/nu13092919
29. Lazou-Ahrén I, Björklund M, Molin G, et al. Probiotic-Reduced Inflammaging in Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins.* **2025**;17(5):3429-3439. DOI: 10.1007/s12602-024-10310-7
30. Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell.* **2018**;174(6):1388-1405.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.041
31. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2004**;101(44):15718-15723. DOI: 10.1073/pnas.0407076101
32. Lee K, Kim J, Park SD, et al. Lactobacillus plantarum HY7715 Ameliorates Sarcopenia by Improving Skeletal Muscle Mass and Function in Aged Balb/c Mice. *Int J Mol Sci.* **2021**;22(18):10023. DOI: 10.3390/ijms221810023
33. Ticinesi A, Nouvenne A, Cerundolo N, et al. Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia. *Nutrients.* **2019**;11(7):1633. DOI: 10.3390/nu11071633
34. Lee DE, Huh CS, Ra J, et al. Clinical Evidence of Effects of Lactobacillus plantarum HY7714 on Skin Aging: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study. *J Microbiol Biotechnol.* **2015**;25(12):2160-2168. DOI: 10.4014/jmb.1509.09021
35. Nam B, Kim SA, Park SD, et al. Regulatory effects of Lactobacillus plantarum HY7714 on skin health by improving intestinal condition. *PLoS One.* **2020**;15(4):e0231268. DOI: 10.1371/journal.pone.0231268
36. Lee H, Lee YH, Hong DK, et al. Targeting Inflammation and Skin Aging via the Gut-Skin Axis: The Role of Lactiplantibacillus plantarum HY7714-Derived Extracellular Vesicles. *Microorganisms.* **2024**;12(12):2466. DOI: 10.3390/microorganisms12122466
37. Teng Y, Huang Y, Danfeng X, et al. The Role of Probiotics in Skin Photoaging and Related Mechanisms: A Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* **2022**;15:2455-2464. DOI: 10.2147/CCID.S388954
38. De Pessemer B, Grine L, Debaere M, et al. Gut-Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. *Microorganisms.* **2021**;9(2):353. DOI: 10.3390/microorganisms9020353
39. Recharla N, Choi J, Puligundla P, et al. Impact of probiotics on cognition and constipation in the elderly: A meta-analysis. *Heliyon.* **2023**;9(7):e18306. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e18306
40. Hong CT, Chen JH, Huang TW. Probiotics treatment for Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Aging (Albany NY).* **2022**;14(17):7014-7025. DOI: 10.18632/aging.204266
41. Sanborn V, Azcarate-Peril MA, Updegraff J, et al. Randomized Clinical Trial Examining the Impact of Lactobacillus rhamnosus GG Probiotic Supplementation on Cognitive Functioning in Middle-aged and Older Adults. *Neuropsychiatr Dis Treat.* **2020**;16:2765-2777. DOI: 10.2147/NDT.S270035
42. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front Aging Neurosci.* **2016**;8:256. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00256
43. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry.* **2013**;74(10):720-726. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001
44. Vogt NM, Romano KA, Darst BF, et al. The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* **2018**;10(1):124. DOI: 10.1186/s13195-018-0451-2

45. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. **2016**;167(6):1469-1480.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.018
46. Gui Q, Wang A, Zhao X, et al. Effects of probiotic supplementation on natural killer cell function in healthy elderly individuals: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. **2020**;74(12):1630-1637. DOI: 10.1038/s41430-020-0670-z
47. Mazidi M, Rezaie P, Ferns GA, Vatanparast H. Impact of Probiotic Administration on Serum C-Reactive Protein Concentrations: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Nutrients*. **2017**;9(1):20. DOI: 10.3390/nu9010020
48. Ale EC, Binetti AG. Role of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics in the Elderly: Insights Into Their Applications. *Front Microbiol*. **2021**;12:631254. DOI: 10.3389/fmicb.2021.631254
49. Akatsu H, Iwabuchi N, Xiao JZ, et al. Clinical effects of probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 on immune function and intestinal microbiota in elderly patients receiving enteral tube feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. **2013**;37(5):631-640. DOI: 10.1177/0148607112467819
50. Hutchinson AN, Bergh C, Kruger K, et al. The Effect of Probiotics on Health Outcomes in the Elderly: A Systematic Review of Randomized, Placebo-Controlled Studies. *Microorganisms*. **2021**;9(6):1344. DOI: 10.3390/microorganisms9061344
51. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. **2019**;16(10):605-616. DOI: 10.1038/s41575-019-0173-3
52. Pavasini R, Guralnik J, Brown JC, et al. Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. **2016**;14(1):215. DOI: 10.1186/s12916-016-0763-7
53. Jukic A, Bakiri L, Wagner EF, et al. Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut*. **2021**;70(10):1978-1988. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324855
54. Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. **2015**;110(6):802-820. DOI: 10.1038/ajg.2015.120
55. US Food and Drug Administration. Early clinical trials with live biotherapeutic products: chemistry, manufacturing, and control information. Guidance for industry. <https://www.fda.gov>
56. US Food and Drug Administration. Draft guidance for industry: policy regarding quantitative labeling of dietary supplements containing live microbials. <https://www.fda.gov>
57. McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. US regulatory considerations for development of live biotherapeutic products for human use. *Microbiol Spectr*. **2018**;6:BAD-0017-2017.
58. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. **1994**;49(2):M85-M94. DOI: 10.1093/geronj/49.2.m85
59. Ramírez-Vélez R, Pérez-Sousa MA, Venegas-Sanabria LC, et al. Normative Values for the Short Physical Performance Battery (SPPB) and Their Association With Anthropometric Variables in Older Colombian Adults. The SABE Study, 2015. *Front Med (Lausanne)*. **2020**;7:52. DOI: 10.3389/fmed.2020.00052
60. Tseng CH, Wu CY, Asia-Pacific Microbiota Consortium. Microbiome and probiotics in clinical practice: a position statement of Asia-Pacific Microbiota Consortium. *Ann Med*. **2025**;57:e2406407.
61. Jayanama K, Theou O. Effects of Probiotics and Prebiotics on Frailty and Ageing: A Narrative Review. *Curr Clin Pharmacol*. **2020**;15(3):183-192. DOI: 10.2174/1574884714666191120124548
62. Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev*. **2017**;35:36-45. DOI: 10.1016/j.arr.2017.01.001
63. Hou K, Wu ZX, Chen XY, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. **2022**;7(1):135. DOI: 10.1038/s41392-022-00974-4