

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-60-69>

Ось «микробиота — мышцы»

Завьялова А.Н., Новикова В.П., Игнатова П.Д.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава Российской Федерации, Санкт-Петербург, 194100, ул. Литовская, д. 2, Россия

Для цитирования: Завьялова А.Н., Новикова В.П., Игнатова П.Д. Ось «микробиота — мышцы». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;207(11): 60–69. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-60-69

✉ Для переписки:

Завьялова

Анна Никитична

anzavjalova@mail.ru

Завьялова Анна Никитична, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, кафедры общей медицинской практики

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., проф. заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии

Игнатова Полина Денисовна, студентка 4 курса педиатрического факультета

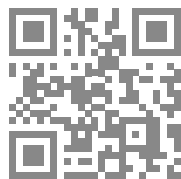
Резюме

Литературный обзор посвящен влиянию просветной микрофлоры кишечника на состояние мышечной системы экспериментальных животных и человека. Рассмотрена роль питания в развитии скелетной мускулатуры, а также метаболически активных веществ, выделяемых микробиотой в развитии кахексии, саркопении, квашиоркор. Оценено влияние физических упражнений на микробиом кишечника в эксперименте на мышах и у спортсменов. Представлены возможные варианты влияния пробиотиков на состояние скелетной мускулатуры и ее функциональную активность в эксперименте у животных и человека.

Ключевые слова: Ось «Микробиом — Мышцы»; Дети; Спортсмены; Пробиотики; Саркопения

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: BQUGUS





Axis “microbiota — muscle”

A. N. Zavyalova, V. P. Novikova, P. D. Ignatova

Federal State budgetary Educational of Higher Education “St. Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia

For citation: Zavyalova A. N., Novikova V. P., Ignatova P. D. Axis “microbiota — muscle”. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11): 60–69. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-60-69

✉ **Corresponding author:**

Anna N. Zavyalova
anzavyalova@mail.ru

Anna N. Zavyalova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a Course in General Child Care, Associate Professor of the Department of General Medical Practice;

ORCID: 0000-0002-9532-9698

Valeriya P. Novikova, MD, PhD, Dr Med Sci The head of Department of of Propedeutics Of Childhood Diseases;

ORCID: 0000-0002-0992-1709

Polina D. Ignatova, 4th year student, Faculty of Pediatrics; ORCID: 0000-0003-0930-8151

Summary

The luminal intestinal microflora affects the state of the muscular system of experimental animals and humans. The role of nutrition in the development of skeletal muscles is considered. The role of metabolically active substances secreted by the microbiota in the development of cachexia, sarcopenia, and kwashiorkor is considered. The effect of exercise on the gut microbiome was assessed. Possible variants of the influence of probiotics on the state of skeletal muscles and its functional activity in the experiment in animals and humans are presented.

Keywords: Athletes; Axis “Microbiome — Muscles”; Children; Probiotics; Sarcopenia

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Исследования в области фармакогеномики, протеомики и метаболомики привели к идентификации некоторых генов, мРНК, белков и метаболитов, которые могут выступать в качестве биомаркеров и отражать межиндивидуальную вариабельность заболевания, с потенциалом для прогнозирования результатов. Микробиом рассматривается как один из наиболее критических и гипотетически модифицируемых маркеров заболевания. На микробиом влияют возраст и социальные детерминанты здоровья, включая факторы окружающей среды, такие как диета и условия образа жизни. Эти взаимоотношения двунаправленные. В последние несколько лет накопились доказательства, подтверждающие взаимодействие между человеком-хозяином и микробиомом, проведена идентификация биомаркеров, связанных с микробиомом. Роль микробиоты в метаболизме лекарственных средств и в течении основного заболевания в настоящее время активно исследуются.

Микробиоту рассматривают как второй геном человека. Микробиом индивидуума формируется в течение первого года жизни, а если смотреть еще глубже, то с утробы матери [1, 2]. У младенцев на естественном вскармливании флору кишечника формирует грудное молоко и его микробиом [2, 3, 4, 5, 6], при этом отмечается более высокое содержание полезных видов бифидобактерий в отличии от детей искусственников [2, 4, 6]. Отличается

микробиом детей разных возрастов, и взрослых [5, 7]. Изменения микробиома отмечены при различных заболеваниях [8–18]. В настоящее время исследователи еще определяют в первичности изменений микробиома в формировании здоровья человека. Выделили несколько осей микробиом – кожа, микробиом – легкие, микробиом – почки, микробиом – центральная нервная система [12, 13, 16]. Наиболее изучен микробиом кожи и слизистых, и желудочно-кишечного тракта [7, 8, 9, 14, 17, 18, 19].

Микробиом кишечника участвует в переваривании пищи, а также обеспечении витаминами (особенно группы В) и отдельными биологически активными веществами. При этом, изменения в микробиоме кишечника считают ключевыми факторами в развитии ожирения в будущем, и ряда неинфекционных заболеваний, с эпидемической скоростью распространяющихся во взрослой популяции [15].

Исследования последних лет все чаще озвучивают гипотезу о том, что кишечная микробиота может быть вовлечена в процесс построения и / или истощения мышц.

В строении любого органа или ткани участвует поток пищеварительных веществ (строительных материалов), поступающий в кровоток из желудочно-кишечного тракта. Организм любого животного строится из нутриентов, поступающих с едой. В каждый возрастной период человека

соотношение основных ингредиентов пищи разное. В начале жизненного пути, в грудной период основными ингредиентами, за счет которых организм ребенка растет являются жиры и углеводы. Потребности в жирах на первом году жизни от 6,5 до 5,5 г на кг массы тела, в последующие годы потребности в жирах на кг массы тела постепенно снижаются, и у взрослого они могут достигать от 1 г до 0,75 г на кг массы тела. Потребности в белке у детей грудного и раннего возраста на кг массы тела также высоки, по сравнению со взрослыми. При этом, необходимо отметить высокий процент белков животного происхождения в структуре питания, от 100% у детей первого полугодия жизни до 70% в рационе питания детей раннего возраста. В последующие возрастные периоды доля белков животного происхождения снижается. Столь высокие потребности в животном белке объясняются необходимостью обеспечения растущего организма в незаменимых аминокислотах, спектр которых у детей значительно шире. Углеводы в рационе детей составляют 13 г на кг массы тела на протяжении всего первого года жизни, а в последующем, потребность на кг массы тела постепенно снижается [21]. С введением продуктов прикорма в составе углеводов дети получают переваримую и непереваримую клетчатку. Пищевые компоненты, не перевариваемые человеком, такие как клетчатка, расщепляются комменсальной микробиотой в кишечнике, чтобы позже служить сигнальными молекулами, такими как короткоцепочечные жирные кислоты для других клеток человека, таких как иммунные клетки, а также питательными веществами для бактерий [7]. Такие потребности в питании обусловлены наличием анатомо-физиологических особенностей органов и систем у детей раннего возраста [7].

В процессе роста и развития человек наращивает мышечную массу. В определённые периоды развития ребенка, период округления, идет максимальное наращивание мышечной массы, наряду с накоплением жирового слоя [22]. Прирост мышечной массы невозможен без адекватного пищевого или нутритивного обеспечения. Скелетная мышца – это основной метаболический орган, состоящий преимущественно из белков, для производства энергии использует глюкозу и липиды, обладает способностью к самовосстановлению в ответ на физические упражнения [23].

Мышечная масса человека является основным белковым пулом, в случае неадекватного нутритивного обеспечения [24], а также в стрессорных случаях [24]. В условиях длительного катаболического голодания развивается кахексия, или крайняя степень истощения, что сопровождается утратой мышечной (и скелетной и гладкой мускулатуры), жировой массы, в том числе и висцерального жира. При катаболизме депо соматического белка из мускулатуры идет на нужды всего организма, не только как источник аминокислот и белков для ремоделирования, но и для энергетического обеспечения через глюконеогенез [25]. При этом развивается истощение мышц, с физической слабостью и потерей работоспособности. Связанные с негативными исходами физическая

слабость и саркопения имеют общий патофизиологический механизм, при этом являются двумя разными состояниями организма.

Изначально, исследователей и клиницистов волновал вопрос неизбежного истощения мышечной массы у старшей возрастной группы, входящее в термин саркопения. В связи со старением человеческой популяции, последние годы явление саркопии все чаще обсуждается в научной среде, создано ряд согласительных документов, в основном касающихся саркопии лиц старческого возраста [26, 27, 28]. Возрастные изменения при саркопии и физической слабости у пожилых имеют под собой воспалительный патогенез, иммуносенсибилизацию, анаболическую резистентность и окислительный стресс [28, 29, 30]. Потенцируют эти явления малоподвижный образ жизни и белково – энергетическое недоедание из-за возрастной потери аппетита [29]. Развитие ряда возрастных заболеваний, прогрессирование хронической обструктивной болезни легких, сердечной и/или почечной недостаточности, воспалительных заболеваний кишечника и старение организма ведут к саркопии [30]. Истощение мышц и снижение их функциональной активности на фоне высокой скорости деградации мышечного белка по сравнению с его синтезом, при сохранении или увеличении жировой ткани именуется саркопенией. Ранее саркопение рассматривалась исключительно, как проблема гериатрическая. В настоящее время и среди лиц молодого возраста и детей с тяжелыми инвалидирующими заболеваниями диагностируется саркопения [31]. Истощение мышц в этом случае рассматривают как воспалительное состояние. У некоторых пациентов саркопения сопровождается остеосаркопенией и ожирением, с замещением мышечной ткани жировой. Развивается синдром «миостеатоза», особенностью которого является наличие жировой ткани и жировых клеток в структуре мышц [23, 29]. Миостеатоз представляет собой результат повышенной системной анаболической резистентности и связан с повышенным риском смертности [29]. В развитии миостеатоза рассматриваются две основных позиции: уменьшение мышечной массы и замещение ее жировой тканью, а также функциональная несостоятельность мышц [23, 28]. Атрофия мышц характеризуется усиленной деградацией белка, где важную роль играют убиквитин-протеасомные и аутофагические-лизосомальные пути, атрогены и сигнальные факторы роста [23]. Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR), являются ядерными рецепторами факторов транскрипции, активируются жирными кислотами и их производными. PPAR регулируют гены, которые участвуют в развитии, метаболизме, воспалении и других клеточных процессах в различных органах. PPAR также экспрессируются в мышцах и оказывают плеiotропные специализированные реакции при активации их лигандами. Существует три изоформа PPAR, а именно PPAR- α , - β/δ и - γ . Отмечена высокая экспрессия PPAR- α в тканях с эффективным катаболизмом жирных кислот, включая скелетные мышцы. PPAR- β/δ экспрессируется повсеместно и является преобладающим изоформой в скелетных мышцах. Он

участвует в энергетическом метаболизме, митохондриальном биогенезе и переключении типа волокон. Экспрессия PPAR-у высокая в адипоцитах. PPAR-у участвует в отложении липидов в мышцах и других органах. В совокупности все три изотипа PPAR оказывают существенное влияние на гомеостаз мышц прямо или косвенно. Ученые обнаружили взаимосвязи между PPAR и микробиотой кишечника вдоль оси кишечник-мышцы как при состоянии здоровья, так и при заболеваниях. Количество PPAR изменяется при истощении скелетных мышц при их взаимодействии с микробиотой кишечника [23].

Противоположное состояние миостеатозу – явление кахексии. У тяжелобольных пациентов, в отсутствии аппетита вследствие заболевания или стрессорной анорексии, стрессорного катаболизма нередко развивается кахексия [24]. При этом истощается скелетная, гладкая мускулатура наравне с истощением жирового слоя как подкожной и висцеральной клетчатки. Состояние длительного стрессорного голодания сопровождается изменением просветной микрофлоры кишки: снижением численности бактерий, принадлежащих к порядку *Clostridiales*, классу клостридий, семейству лактобацилл и роду лактобацилл и увеличением численности вида *Bacteroidetes*, порядка *Enterobacteriales*, *Enterobacteriaceae* семейство, а также род *Parabacteroides* [32].

Питание является одним из основных факторов, определяющих состав микробиоты кишечника, может участвовать в патогенезе саркопении и кахексии, тогда как микробиота кишечника находится на физиологическом перекресте между этими двумя элементами. Исходя из этих данных, была выдвинута гипотеза о существовании некоей оси, которая обеспечивает взаимоотношения кишечной микробиоты с мышечной системой [33]. В оси «кишечник – мышцы» возрастная дисфункция барьера слизистой оболочки кишечника может играть центральную роль, способствуя транслокации микробных метаболитов и самих микробов в системный кровоток, активируя воспалительный процесс и дисрегуляцию иммунной системы [33]. Экспериментальные модели старения показали увеличение проницаемости слизистой оболочки кишечника из-за возрастных изменений просветного микробиома кишечника. При этом увеличивается абсорбция бактериальных метаболитов, активируя воспалительную реакцию и в конечном итоге приводя к увеличению циркулирующих уровней провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли- α [27, 29, 30, 33, 35, 36]. Сама просветная микробиота может модулировать явление «анорексии старения», продуцируя эндокринные регуляторы аппетита и способна влиять на передачу сигналов кишечной нервной системы в мозг [29].

Микробиота кишечника способна регулировать накопление жира в организме, что косвенно подтверждает роль микробиома кишечника в развитии остеосаркопенического ожирения [29, 34]. Короткоцепочечные триглицериды, продуцируемые микробиотой в толстом кишечнике в следствие метаболизации пищевых волокон, оказывают глубоко влияние на скелетную

мускулатуру, стимулируя активность митохондрий [37]. Оптимальное окисление митохондриальных жирных кислот в мышцах имеет основополагающее значение для ремоделирования скелетных мышц и ограничения миостеатоза [27, 29, 37].

Старение вызывает изменение не только количества, но и качества мышечных волокон, с преобладанием волокон второго типа, обеспечивающих быстрые сокращения. Это обусловлено переходом скелетных мышц от использования цитозольного гликолитического метаболизма со старением к окислительному метаболизму и, следовательно, мышечные волокна нуждаются в функционально активных митохондриях [27]. Саркопения тесно связана с дисфункцией митохондрий в скелетных мышцах, а также двигательных нейронах. Митохондриальная дисфункция – это функциональное снижение качества и активности митохондрий из-за разрушения структуры митохондрий, снижения количества митохондрий, нарушения метаболизма митохондрий и окислительного фосфорилирования, накопления повреждений митохондриальной ДНК и нарушения регуляции динамики митохондрий (слияние и деление), что и представляет «признак старения» [27].

Отмечено изменение биоразнообразия кишечной микрофлоры с возрастом. Изменение микробиома начинается еще в раннем детстве, с началом введения продуктов прикорма, и наиболее интенсивно при искусственном вскармливании [6]. Соблюдение ограничительных диет до беременности изменяют микробиом женщины в сторону преобладания патогенных или условно-патогенных представителей [38]. У пожилых с накоплением заболеваний, требующих медикаментозной поддержки, также идет изменение просветной микрофлоры. «Стареющая» микрофлора будет способствовать развитию мышечной слабости и саркопении [30, 39]. Таким образом, при саркопении и физической слабости кишечная микробиота может представлять собой посредник, преобразующий факторы окружающей среды в физиологические процессы, и не являться этиологическим фактором [29, 39, 40, 41].

Исследования на экспериментальных животных подтвердили влияние просветной микробиоты кишки на массу и функцию скелетной мускулатуры. Скелетные мышцы и содержание метаболитов в сыворотке крови чистой линии мышей, со стерильным кишечником, существенно отличались по количеству аминокислот (глицина и аланина), уровню холина (предшественника ацетилхолина, участвующего в передаче нервного импульса в скелетной мускулатуре), снижении экспрессии генов, кодирующих белки участвующие в сборке и функционировании нервно-мышечных соединений, от линии мышей со здоровым микробиомом [42]. Пересадка кишечной микрофлоры мышам стерильной линии увеличило объем мышечной массы и ее функциональную активность, что доказывает роль микробиоты кишечника в регуляции массы и функции скелетных мышц у мышей [42].

Влияние антибактериальной терапии на микробное биоразнообразие очевидно. Однако, ранее не задумывались об опосредованном воздействии терапии на мышечную функцию [27, 36].

Питание влияет на микробиом с одной стороны и на формирование мышечной массы – с другой стороны.

Исследование, проведенное в сельской общине Западной Бенгалии, Индия, выявило превышение потенциально патогенных групп *эшерихии*, *стрептококки* и *шигеллы*, у детей с тяжелой недостаточностью питания по сравнению со здоровыми детьми в возрасте от 0 до 5 лет [43]. После белкового голодания изменяется видовой состав кишечной микрофлоры. Скудное биоразнообразие просветной флоры диагностировано неоднократно у голодающих детей [36]. Исследован микробиом кишечника малавийских близнецов, у одного из которых был диагностирован квашиоркор. При пересадке микрофлоры от близнецов стерильным мышам, выявили изменение кишечной микробиоты, и развитие квашиоркора в эксперименте на мышах. У мышей с квашиоркором выявили увеличение представителей протеобактерий, особенно *Bilophila wadsworthia*, которые вызывали системное воспаление при отсутствии специфических патогенов, а также выделили *Clostridium innocuum*, семейства *Firmicutes*, связанных с синдромом внезапной детской смерти [36, 43].

Мышечная ткань метаболически активна, хотя никогда не рассматривалась как эндокринный орган [44]. В последнее время выявлено более 650 миокинов, секретируемых мышцами, 5% которых детально исследованы [45, 46, 47, 48]. В процессе старения мышц изменяется экспрессия миокинов, в частности миостатина и интерлейкина 15, что способствует старту саркопении [27]. Существует гипотеза о регулирующем воздействии микробиоты кишечника на миокины- адипокины [48]. Изменения в составе или функции микробиома во время патологических состояний играют ключевую роль в возникновении ряда метаболических изменений, таких как ожирение, инсулиннезависимый сахарный диабет, заболеваний печени и неврологических расстройств. Кишечная микробиота способна изменять кишечный барьер, разрушать белки плотных соединений и снижать секрецию антимикробных пептидов [3]. Весь этот каскад реакций приводит к иммунным нарушениям, возможной транслокации отдельных представителей микрофлоры кишки, низкоинтенсивному воспалению, и изменению выработки миокинов- адипокинов [48, 49].

Влияние физических упражнений на микробиом кишечника

В экспериментальных моделях на животных отмечено увеличение биоразнообразия просветной микробиоты при физической нагрузке. Физические упражнения могут способствовать этим изменениям синергически с диетой, и наоборот, нездоровая диета может противодействовать благотворному воздействию физических упражнений [27]. На мышечных моделях при кормлении диетой с высоким содержанием жиров для индуцирования модели ожирения, при одновременных высокоинтенсивных тренировках, предотвращали дисбиоз кишечника, характерный для ожирения, сохраняя биоразнообразие кишечной микрофлоры [27]. Физические упражнения средней интенсивности могут определять значительные и воспроизводимые изменения в составе микробиоты кишечника экспериментальных мышей, включая увеличение биоразнообразия и представленность ключевых таксонов со здоровой метаболической активностью, таких как *Butyricimonas*, *Prevotella* и *Akkermansia*. Интенсивная физическая нагрузка способна улучшать микробиом кишки в моделях химически индуцированного колита. И этот эффект может быть нивелирован высоко жировой диетой [27].

Физические упражнения благоприятствуют производящим бутират видам *Faecalibacterium prausnitzii* (*F. prausnitzii*, порядок *Clostridiales*, снижение которых связано с саркопенией. Введение в рацион лактобактерий (тип *Firmicutes*), *Стрептококков* (тип *Firmicutes*, порядок лактобактерий), *Бифидобактерий* (тип *Actinobacteria*, порядок бифидобактерий), которые являются компонентами пробиотических йогуртов и коммерческих пищевых добавок, на фоне физической нагрузки способствовало увеличению мышечной

массы и размера мышечных волокон у экспериментальных мышей [36].

В эксперименте у мышей с истощенной микробиотой кишечника (после антибактериальной терапии 10–21 день) была снижена выносливость к бегу. При этом, после коррекции микробиома выносливость была восстановлена. Эти изменения выносливости не были связаны с изменением мышечной массы, типологии волокон или функции митохондрий. Изменениям мышечной выносливости, наблюдаемым после лечения антибиотиками в течение 21 дня и после коррекции, соответствовали некоторые маркеры метаболизма глюкозы: экспрессия гена подвздошной кишки, короткоцепочечные жирные кислоты (КЖСТ), транспортеры глюкозы: рецептор 41, связанный с белком G, и котранспортер 1 натрия-глюкозы, а также уровень мышечного гликогена. Поскольку гликоген является ключевым энергетическим субстратом для длительных физических упражнений, модуляция его доступности для мышц с помощью микробиоты кишечника представляет собой один мощный механизм, который может способствовать развитию оси «микробиота кишечника- скелетные мышцы» [50].

Наблюдательные исследования физической активности на микробиом человека показали положительную роль упражнений. Исследование микробиоты кала профессиональных спортсменов и малоподвижных людей, подобранных по антропометрическим данным, возрасту и полу, выявило высокое биоразнообразие микробиома у спортсменов. Данные изменения коррелировали и с большим потреблением белка с пищей. Это также подтверждает строгую связь между питательными веществами и физическими упражнениями в формировании состава микробиоты

кишечника [27]. Физические упражнения являются возможным модулятором состава просветного микробиома, увеличением его биоразнообразия и представленности метаболически активных таксонов с положительным для хозяина эффектом [36, 51]. Микрофлора кишечника через ось «микробиом-мышцы» способна влиять на адаптацию скелетных мышц к тренировкам [36, 52]

У 20–50% спортсменов во время интенсивных тренировок встречаются расстройства желудочно-кишечного тракта, усиливающиеся с интенсивностью тренировок, на фоне чего

снижение выносливости и спортивных результатов. Учитывая существующую ось «микробиота – мышцы» изучали биоразнообразие просветной микрофлоры у спортсменов в этот период. Вызванный физическими нагрузками стресс вызывает снижение уровня *Turicibacter spp* и повышение *Ruminococcus gnavus*, которые способствуют деградации кишечной слизи и иммунной дисфункции [53]. Похожие наблюдения зафиксированы в когорте солдат: на фоне повышенной проницаемости кишечника увеличение количества более токсичных видов просветной флоры [54].

Медиаторы, метаболиты микробиоты, влияющие на скелетную мускулатуру

Как известно, микробиота помогает в пищеварении отдельных нутриентов, при этом образуются метаболиты, проникающие в кровоток и обладающие системным действием на органы и ткани, в частности, на мышечную ткань.

Микробиота здорового кишечника способна метаболизировать витамины группы В: фолаты и цианокобаламин. Последние улучшают анаболизм мышц, предотвращают окислительный стресс, вызванный гипергомоцистемией, и повреждение эндотелия, приводящее к снижению функции мышц. Микробиота кишечника способна синтезировать триптофан, опосредованно стимулирующий анаболизм мышечных белков. Микробный метаболит бетаин может активировать приток цитозольного кальция, передачу сигналов киназы, синтез инсулиноподобного фактора роста 1, что позволяет предположить его влияние на клетки скелетной мускулатуры [27].

Наиболее изучено влияние на функцию скелетных мышц кишечной микрофлоры через продукцию КЦЖК [27, 36, 40, 55]. Тканью – мишенью для них являются мышцы. Влияние КЦЖК на скелетную мускулатуру опосредовано через рецепторы свободных жирных кислот в клетках, через рецептор – модулятор митохондриального биогенеза НАД-зависимой деацетилазы сиртуин-1. Экспрессия митохондриальных белков положительно коррелирует со средним относительным количеством продуцентов КЖСТ в кишечнике субъектов с воспалительными заболеваниями кишечника, что свидетельствует о строгой связи между микробиотой и функцией митохондрий [27].

Микрофлора (*Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Veillonella*) выделяет специфические метаболиты: ацетат, пропионат, и бутират [36, 55]. Введение смеси этих метаболитов в исследованиях на экспериментальных мышцах частично устраняло нарушения скелетной мускулатуры, и улучшала мышечную силу. Инфузия ацетата восстанавливала толерантность к физической нагрузке у мышей после антибактериальной терапии [36]. Воздействуя на кишечник, жировую ткань и скелетные мышцы, они влияют на метаболизм мышц. В энтероэндокринных клетках, связанных с рецепторами свободных жирных кислот способствуют выработке анорексигенного пептида РYY и глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), антидиабетического

гормона, действующего как инкретин и сенситизатор инсулина. Бутират, пропионат и сукцинат (предшественник пропионата) активируют глюконогенез в энтероцитах, что улучшает чувствительность к инсулину [36]. Бутират может улучшить функцию эпителиального барьера и проницаемость кишечника, модулируя экспрессию белков плотного соединения и муцинов, предотвращая тем самым эндотоксемию [36]. В эксперименте на животных, бутират нормализует массу и улучшает состав тела, липидный профиль, чувствительность к инсулину и гликемию [56].

Микрофлора, выделяющая бутират, обладающий противовоспалительными свойствами, активирует ряд регуляторных путей, что приводит к увеличению выработки АТФ, и, в конечном счете, к улучшению метаболизма мышечных волокон. Бутират действует через ингибирование гистон-деацетилазы, что приводит к предотвращению апоптоза и защите от катаболизма мышечного белка. Введение бутирата в эксперименте на пожилых мышцах предотвращало потерю мышечной массы [27, 57].

Митохондриальный биогенез клеток скелетных мышц теоретически может регулироваться также вторичными желчными кислотами, которые синтезируются микробиотой кишечника из первичных желчных кислот, но в настоящее время отсутствуют прямые доказательства. Вторичные и третичные желчные кислоты (например, урсодезоксихолевая кислота) также могут стимулировать расход энергии путем активации рецептора 1 желчной кислоты, связанного с G-белком, экспрессируемого в скелетных мышцах, таким образом, локально активируя йодтирониндеиодиназу II типа (DIO2). DIO2 генерирует или преобразует неактивный тироксин (Т4) в активный гормон щитовидной железы Т3, ключевой медиатор метаболизма и энергетического гомеостаза [36].

Микробиота кишечника определяется как «преобразователь» сигналов питательных веществ для хозяина [27]. Но в данном случае, роль качества и адекватности питания также является основной составляющей. Первичность в модели «пища – микробиом – мышцы» определить сложно, скорее это замкнутый круг. Прервать его способны дотации пробиотическим штаммами с доказанной эффективностью.

Влияние пробиотических продуктов на микробиом кишечника и состояние мышц

В шести исследованиях сообщалось о положительной роли семи пробиотических продуктов: сахаромицеты буларди, *Lactobacillus casei* LC122 (LC122), *Bifidobacterium longum* BL986 (BL986), *Lactobacillus paracasei* PS23 (LPPS23), <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcsm.12784> – jcsm12784-bib-0047 *Lactobacillus salivarius* CA-03 (CA-03), *Lactobacillus plantarum* TWK10 (LP10), и *Bifidobacterium longum* ОЛП-01 (ОЛП-01) <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcsm.12784> – jcsm12784-bib-0050 для роста мышц и их функциональной активности [39].

Введение пробиотика, содержащего *Lactobacillus reuteri* мышинным моделям рака способно ингибировать развитие кахексии и связано с сохранением мышечной массы [27].

В эксперименте лабораторным мышам подсаживали микрофлору пациента из пары близнецов с квашиоркор и контрольной группе мышей микрофлору пробанда без квашиоркор. Уровень КЖСТ, а также ацетат, пропионат, бутират и его предшественник лактат были выше у мышей с пересаженной микрофлорой здорового собрата (без квашиоркор). Улучшение микробного пейзажа происходило как после лечения, так и при совместном пребывании со здоровыми мышами [36]. Дети с квашиоркор получали диетическую коррекцию специализированными белковыми смесями, что способствовало созреванию их микробиома, и регрессировало при прекращении диетических дотаций [36].

Лечение пробиотическими препаратами, содержащими *Faecalibacterium prausnitzii*, одного из основных продуцентов КЖСТ, было связано с улучшением анаболизма печени и уменьшением системного воспаления у мышей [27].

В мышинных моделях острого лейкоза и кахексии восстановление кишечной микрофлоры специфическими штаммами *L. Reuteri* 100–23 и *L. Gasseri* 311476 снижало маркеры системного воспаления и мышечной атрофии в икроножной и большеберцовой мышцах. Было также показано, что *L. reuteri* снижает системные показатели воспаления и подавляет кахексию, связанную с возрастом [36].

Специфический штамм *Escherichia coli* предотвращает атрофию мышц. Эффект опосредован продукцией инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) в белой жировой ткани через механизм, зависящий от воспаления, и последующей активацией пути фосфоинозитид 3-киназы/протеинкиназы В в скелетных мышцах [36].

Отмечено низкое соотношение лактобактерий, *F. Prausnitzii* и *Bacteroides/Prevotella*, при одновременном увеличении популяции энтеробактерий у немощных пожилых людей [39].

Есть данные Международного общества спортивного питания (ISSN) о положительной роли применения пробиотических добавок для оптимизации здоровья, работоспособности и восстановления спортсменов. В спортивной популяции специфические штаммы пробиотиков (*L. plantarum*, *Bifidobacterium longum* subsp. *Longum* OLP-01, *Bacillus coagulans* (*B. coagulans*)) могут уменьшить количество эпизодов, тяжесть и продолжительность инфекций верхних дыхательных путей. Введение выбранных противовоспалительных штаммов пробиотиков было связано с улучшением восстановления после упражнений, повреждающих мышцы. Доклинические и ранние исследования на людях показали потенциальные преимущества применения пробиотиков спортсменами. Улучшение состава тела и мышечной массы; нормализацию возрастного снижения уровня тестостерона; снижение уровня кортизола, что указывает на улучшение реакции на физический или психический стресс; снижение уровня лактата, вызванного физическими упражнениями, увеличение синтеза нейромедиаторов, когнитивных способностей и настроения у спортсменов при приеме противовоспалительных штаммов пробиотиков [36, 58].

Дотации лактобактерий *Lactobacillus plantarum* TWK10 повышали аэробную выносливость нетренированных здоровых людей за счет регулирования энергетического баланса и обмена веществ. Наряду с этим, отмечалось улучшение компонентного состава тела без специальных физических упражнений. Пробиотики *Lactobacillus plantarum* TWK10 в сочетании с физическими упражнениями могут обеспечить практическую стратегию укрепления и улучшения состояния здоровья [59].

Совместное применение 2 штаммов пробиотиков (*Bifidobacterium breve* BR03 и *Streptococcus thermophilus* FP4) влияет на показатели работоспособности скелетных мышц, повреждения, напряжения и воспаления после интенсивной физической нагрузки [60]. Эти пробиотики успешно используются у спортсменов в период интенсивных тренировок и способствуют восстановлению работоспособности [60].

Истощение микробиоты кишечника, трансплантация фекалий и различных добавок напрямую влияет на фенотипы мышц [39]. Пробиотики, пребиотики, КЖСТ и бактериальные продукты являются потенциальными новыми методами лечения для увеличения мышечной массы и физической работоспособности [39].

Выводы

Современные исследования поддерживают гипотезу оси «микробиота – мышцы». Микробиота кишечника может быть вовлечена в развитие саркопении. Питание, как один из определяющих факторов биоразнообразия микробиома, участвует

в патогенезе саркопении, а микробиота находится на пересечении этих путей. Изучение роли микробиоты кишечника в развитии мышечной потери во время старения является перспективным направлением в настоящее время.

Литература | References

1. Boytsova E.A., Kosenkova T.V., Bogdanova N.M. et al. Vaginal microbiota is an epigenetic factor for early onset of atopy in children of asthmatic mothers. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(3):200–205. (In Russ.) doi: 10.32364/2618–8430–2019–2–3–200–205.
Бойцова Е. А., Косенкова Т. В., Богданова Н. М., Новикова В. П., Болдырева М. Н., Лаврова О. В., Беженарь В. Ф. Влагалищная микробиота как эпигенетический фактор ранней реализации atopических заболеваний у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019; 2(3): 200–205. doi: 10.32364/2618–8430–2019–2–3–200–205.
2. Milani C., Duranti S., Bottacini F., et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017;81(4): e00036–17. doi: 10.1128/MMBR.00036–17.
3. Smirnova N.N., Khavkin A.I., Kuprienko N.B., Novikova V.P. Bacteria and viruses in breast milk. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2022; 20(2): 74–82. (In Russ.) doi: 10.20953/1727–5784–2022–2–74–82.
Смирнова Н. Н., Хавкин А. И., Куприенко Н. Б., Новикова В. П. Бактерии и вирусы грудного молока. *Вопросы детской диетологии*. 2022; 20 (2): 74–82 doi: 10.20953/1727–5784–2022–2–74–82.
4. Nuzzi G., Trambusti I., Di Cicco M.E., Peroni D.G. Breast milk: more than just nutrition! *Minerva Pediatr (Torino)*. 2021;73(2):111–114. doi: 10.23736/S2724–5276.21.06223-X.
5. Yi D.Y., Kim S.Y. Human Breast Milk Composition and Function in Human Health: From Nutritional Components to Microbiome and MicroRNAs. *Nutrients*. 2021;13(9):3094. doi: 10.3390/nu13093094.
6. Pannaraj P.S., Li F., Cerini C., Bender J.M., et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr*. 2017;171(7):647–654. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0378.
7. Bel'mer S.V., Havkin A.I., Aleshina E.O., et al. [Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction]. Moscow. Medpraktika Publ., 2020, 472 P. (in Russ.)
Бельмер С. В., Хавкин А. И., Алешина Е. О., Алешкин А. В., Бехтерева М. К., Богданова Н. М., Бойцова Е. А., Волынец Г. В., Гасилина Т. В., Гончар Н. В., Гурова М. М., Ермоленко К. Д., Ипполитов Ю. А., Калинина Е. Ю., Кафарская Л. И., Комарова О. Н., Косенкова Т. В., Новикова В. П., Осмаловская Е. А., Ситкин С. И. и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Москва, 2020. (Второе издание, переработанное и дополненное) 472с
8. Novikova V.P., Listopadova A.P., Kosenkova T.V., Pavlova S.E., Demchenkova O.A. Gut microbiota in children with asthma. *Preventive and Clinical Medicine*. 2017;4 (65): 30–34. (in Russ.)
Новикова В. П., Листопадова А. П., Косенкова Т. В., Павлова С. Е., Демченкова О. А. Кишечная микробиота у детей с бронхиальной астмой. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2017; 4 (65):30–34.
9. Gurova M.M., Novikova V.P. Evolutional aspects of neonatal gastroenterology (part 2): formation of the gut microbiome and the significance of the nutritional factor in the first months of life. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2018; 16(1): 34–41. (In Russ.) doi: 10.20953/1727–5784–2018–1–34–41.
Гурова М. М., Новикова В. П. Эволюционные аспекты неонатальной гастроэнтерологии (часть 2): формирование кишечного микробиома и значение фактора питания в первые месяцы жизни. *Вопросы детской диетологии*. 2018; 16(1):34–41. doi: 10.20953/1727–5784–2018–1–34–41.
10. Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Microbiota and human diseases: dietary correction. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2020;65(5):116–125. (In Russ.) doi: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–116–125.
Карпеева Ю. С., Новикова В. П., Хавкин А. И., Ковтун Т. А., Макаркин Д. В., Федотова О. Б. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(5):116–125. doi: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–116–125.
11. Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I. Microbiota and human diseases. *Vopr. dietol. (Nutrition)*. 2020; 10(4): 45–53. (In Russ.) doi: 10.20953/2224–5448–2020–4–45–53
Карпеева Ю. С., Новикова В. П., Хавкин А. И. Микробиота и болезни человека. *Вопросы диетологии*. 2020. Т. 10. № 4. С. 45–53.
12. Shapovalova N.S., Novikova V.P. The gut-brain axis and its role in the development of functional gastrointestinal disorders. *Children's medicine of the North-West*. 2021;9(4):33–51. (in Russ.) ID: 47578965.
Шаповалова Н. С., Новикова В. П. Ось кишечник-мозг и ее роль в развитии функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Children's Medicine of the North-West*. 2021; 9 (4): 33–51.
13. Novikova V.P., Havkin A.I., Gorelov A.V., Polunina A.V. The lung-gut axis and COVID infection. *Infektsionnye bolezni = infectious diseases*. 2021;19(1):91–96. (in Russ.) doi: 10.20953/1729–9225–2021–1–91–96.
Новикова В. П., Хавкин А. И., Горелов А. В., Полунина А. В. Ось «легкие-кишечник» и covid-инфекция. *Инфекционные болезни*. 2021; 19 (1): 91–96.
14. Sainz T., Pignataro V., Bonifazi D., et al. Human Microbiome in Children, at the Crossroad of Social Determinants of Health and Personalized Medicine. *Children (Basel)*. 2021;8(12):1191. doi: 10.3390/children8121191.
15. Beam A., Clinger E., Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021;13(8):2795. doi: 10.3390/nu13082795.
16. Nesterenko Z. V., Khavkin A.I., Novikova V.P., Listopadova A.P. Intestinal microbiota and cardiovascular diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;199(3): 125–133. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-199–3–125–133.
Нестеренко З. В., Хавкин А. И., Новикова В. П., Листопадова А. П. Кишечная микробиота и болезни сердечно-сосудистой системы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; 3 (199):125–133. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-199–3–125–133.
17. Novikova V.P., Yakovenko A.E., Vorontsov P.V., Klikunova K.A., Platonova A.G. Microbiota of the small intestine in children with autism spectrum disorders. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2022;

- 2(198):5–11. (in Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-198–2–5–11.
Новикова В. П., Яковенко А. Е., Воронцов П. В., Кликунова К. А., Платонова А. Г. Микробиота тонкой кишки у детей с расстройствами аутистического спектра. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 2(198):5–11. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-198–2–5–11.
18. Wallenborn J.T., Vonaesch P. Исследование кишечной микробиоты с глобальной точки зрения. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2022;10: goac010. doi: 10.1093/gastro/goac010.
19. Khavkin A.I., Kosenkova T. V., Bojцова E. A., Novikova V.P., Bogdanova N.M. [Gut microbiota as an epi_genetic factor in the formation of food allergy. In the book: Gut microbiota in children: norm, disturbances, correction]. Moscow, 2020. pp. 324–337. (in Russ)
Хавкин А. И., Косенкова Т. В., Бойцова Е. А., Новикова В. П., Богданова Н. М. Микробиота кишечника как эпигенетический фактор формирования пищевой аллергии. В книге: Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Бельмер С. В., Хавкин А. И., Алешина Е. О., Алешкин А. В., Бехтерева М. К., Богданова Н. М., Бойцова Е. А., Волюнец Г. В., Гасилина Т. В., Гончар Н. В., Гурова М. М., Ермоленко К. Д., Ипполитов Ю. А., Калинина Е. Ю., Кафарская Л. И., Комарова О. Н., Косенкова Т. В., Новикова В. П., Осмаловская Е. А., Ситкин С. И. и др. Под редакцией С. В. Бельмера и А. И. Хавкина. Москва, 2020: 324–337.
20. Novikova V.P., Almukhametova A. A., Yudinseva O.S., Khavkin A. I. Skin microbiota in obese children. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2020; 18(1): 42–47. (In Russian). doi: 10.20953/1727–5784–2020–1–42–47.
Новикова В. П., Альмухаметова А. А., Юдинцева О. С., Хавкин А. И. Микробиоценоз кожи у детей с ожирением. Вопросы детской диетологии. 2020; 18(1): 42–47.
21. Simahodskij A.S., Leonova I. A., Pen'kov D.G., et al. *Pitanie zdorovogo i bol'nogo rebenka. [Nutrition for a healthy and sick child.]* Sankt-Peterburg, 2020. Vol. 1. Симаходский А. С., Леонова И. А., Пеньков Д. Г., Зорина С. А., Каган А. В., Кручина Т. К., Кручина М. К., Горелик К. Д., Башнина Е. Б., Романенко О. П., Гурова М. М., Новикова В. П., Богданова Н. М., Завьялова А. Н., Алешина Е. И. Питание здорового и больного ребенка. Санкт-Петербург, 2020. Том Часть 1
22. Vorontsov I.M., Mazurin A. V. *Propaedeutics of childhood diseases*. Saint Petersburg. Foliant Publ., 2009. (In Russ.)
Воронцов И. М., Мазурин А. В. Пропедевтика детских болезней. – СПб.: Фолиант, 2009.
23. Manickam R., Duszka K., Wahli W. PPARs and Microbiota in Skeletal Muscle Health and Wasting. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8056. doi: 10.3390/ijms21218056.
24. Parenteral and enteral nutrition [Electronic resource]: national guidelines / Ed. M. Sh. Khubutia, T. S. Popova, A. I. Saltanova. Moscow. GEOTARMedia, 2015. Accessed 26.01.2022. (in Russ.)
Парентеральное и энтеральное питание [Электронный ресурс]: национальное руководство / Под ред. М. Ш. Хубутия, Т. С. Поповой, А. И. Салтанова. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2015. Дата обращения 26.01.2022.
25. Biochemistry: a textbook for universities. Edd. prof. Danilova L. A. Saint Petersburg: SpecLit; 2020. (In Russ.)
Биохимия: учебник для вузов. Под ред. проф. Даниловой Л. А. СПб.: СпецЛит, 2020.
26. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., Cooper C., Landi F., Rolland Y., Sayer A. A., Schneider S. M., Sieber C. C., Topinkova E., Vandewoude M., Visser M., Zamboni M.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
27. Dao T., Green A. E., Kim Y. A., Bae S. J., Ha K. T., Gariani K., Lee M. R., Menzies K. J., Ryu D. Sarcopenia and Muscle Aging: A Brief Overview. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020;35(4):716–732. doi: 10.3803/EnM.2020.405.
28. Picca A., Calvani R., Cesari M., Landi F., Bernabei R., Coelho-Júnior H.J., Marzetti E. Biomarkers of Physical Frailty and Sarcopenia: Coming up to the Place? *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5635. doi: 10.3390/ijms21165635.
29. Ticinesi A., Nouvenne A., Cerundolo N., Catania P., Prati B., Tana C., Meschi T. Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia. *Nutrients*. 2019;11(7):1633. doi: 10.3390/nut11071633.
30. de Sire R, Rizzatti G, Ingravalle F, Pizzoferrato M, Petito V, Lopetuso L, Graziani C, de Sire A, Mentella MC, Mele MC, Gasbarrini A, Scadaferri F. Skeletal muscle-gut axis: emerging mechanisms of sarcopenia for intestinal and extra intestinal diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(4):351–362. doi: 10.23736/S1121–421X.18.02511–4.
31. Zavyalova A.N., Khavkin A. I., Novikova V. P. Causes and prevention options for sarcopenia in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2022;67(2):34–42. (In Russ.) doi: 10.21508/1027–4065–2022–67–2–34–42.
Завьялова А. Н., Хавкин А. И., Новикова В. П. Причины и варианты профилактики саркопении у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022; 67 (2): 34–42. doi: 10.21508/1027–4065–2022–67–2–34–42.
32. Ziemons J., Smidt M. L., Damink S. O., Rensen S. S. Gut microbiota and metabolic aspects of cancer cachexia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(3):101508. doi: 10.1016/j.beem.2021.101508.
33. Grosicki G.J., Fielding R. A., Lustgarten M. S. Gut Microbiota Contribute to Age-Related Changes in Skeletal Muscle Size, Composition, and Function: Biological Basis for a Gut-Muscle Axis. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(4):433–442. doi: 10.1007/s00223–017–0345–5.
34. Bilski J., Pierzchalski P., Szczepanik M., Bonior J., Zoladz J. A. Multifactorial Mechanism of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. Role of Physical Exercise, Microbiota and Myokines. *Cells*. 2022 Jan 4;11(1):160. doi: 10.3390/cells11010160.
35. Spychala M.S., Venna V.R., Jandzinski M., et al. Age-related changes in the gut microbiota influence systemic inflammation and stroke outcome. *Ann Neurol*. 2018;84(1):23–36. doi: 10.1002/ana.25250.
36. Gizard F., Fernandez A., De Vadder F. Interactions between gut microbiota and skeletal muscle. *Nutr Metab Insights*. 2020;13:1178638820980490. doi: 10.1177/1178638820980490.
37. PangBPS, Chan WS, Chan CB. Mitochondria Homeostasis and Oxidant/Antioxidant Balance in Skeletal Muscle-Do Myokines Play a Role? *Antioxidants (Basel)*. 2021 Jan 27;10(2):179. doi: 10.3390/antiox10020179.
38. Savage J.H., Lee-Sarwar K.A., Sordillo J.E., et al. Diet during Pregnancy and Infancy and the Infant Intestinal

- Microbiome. *J Pediatr*. 2018;203:47–54.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.066.
39. Liu C., Cheung W. H., Li J., Chow S. K., Yu J., Wong S. H., Ip M., Sung J. J. Y., Wong R. M. Y. Understanding the gut microbiota and sarcopenia: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(6):1393–1407. doi: 10.1002/jcsm.12784.
40. Ticinesi A., Mancabelli L., Tagliaferri S., et al. The Gut-Muscle Axis in Older Subjects with Low Muscle Mass and Performance: A Proof of Concept Study Exploring Fecal Microbiota Composition and Function with Shotgun Metagenomics Sequencing. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):8946. doi: 10.3390/ijms21238946.
41. Casati M., Ferri E., Azzolino D., Cesari M., Arosio B. Gut microbiota and physical frailty through the mediation of sarcopenia. *Exp Gerontol*. 2019;124:110639. doi: 10.1016/j.exger.2019.110639.
42. Lahiri S., Kim H., Garcia-Perez I., et al. The gut microbiota influences skeletal muscle mass and function in mice. *Sci Transl Med*. 2019;11(502): eaan5662. doi: 10.1126/scitranslmed.aan5662.
43. Huey S. L., Jiang L., Fedarko M. W., et al. Nutrition and the Gut Microbiota in 10- to 18-Month-Old Children Living in Urban Slums of Mumbai, India. *mSphere*. 2020;5(5): e00731–20. doi: 10.1128/mSphere.00731–20.
44. Giudice J., Taylor J. M. Muscle as a paracrine and endocrine organ. *Curr Opin Pharmacol*. 2017 Jun;34:49–55. doi: 10.1016/j.coph.2017.05.005.
45. Paltsyn A. A. Myokines. *Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal*. 2020; 64(1): 135–141. (in Russ.). doi: 10.25557/0031–2991.2020.01.135–141. Пальцын А. А. Миокины. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020; 64(1): 135–141. doi: 10.25557/0031–2991.2020.01.135–141.
46. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev*. 2020 Aug 1;41(4):594–609. doi: 10.1210/edrv/bnaa016.
47. Mancinelli R., Checcaglini F., Coscia F., Gigliotti P., Fulle S., Fanò-Illic G. Biological Aspects of Selected Myokines in Skeletal Muscle: Focus on Aging. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 7;22(16):8520. doi: 10.3390/ijms22168520.
48. Suriano F., Van Hul M., Cani P. D. Gut microbiota and regulation of myokine-adipokine function. *Curr Opin Pharmacol*. 2020;52:9–17. doi: 10.1016/j.coph.2020.03.006.
49. Petrenko Y. V., Gerasimova K. S., Novikova V. P. Biological and pathophysiological role of adiponectin. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019; 2 (10): 83–87. (in Russ.). doi: 10.17816/PED10283–87. Петренко Ю. В., Герасимова К. С., Новикова В. П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. Педиатр. 2019; 2 (10): 83–87. doi: 10.17816/PED10283–87.
50. Nay K., Jollet M., Goustard B., et al. Gut bacteria are critical for optimal muscle function: a potential link with glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;317(1): E158–E171. doi: 10.1152/ajpendo.00521.2018.
51. Ticinesi A., Lauretani F., Tana C., Nouvenne A., Ridolo E., Meschi T. Exercise and immune system as modulators of intestinal microbiome: implications for the gut-muscle axis hypothesis. *Exerc Immunol Rev*. 2019;25:84–95.
52. Przewłócka K., Folwarski M., Kaźmierczak-Siedlecka K., Skonieczna-Żydecka K., Kaczor J. J. Gut-Muscle Axis Exists and May Affect Skeletal Muscle Adaptation to Training. *Nutrients*. 2020;12(5):1451. doi: 10.3390/nu12051451.
53. Clark A., Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *J Int Soc Sports Nutr*. 2016;13:43. doi: 10.1186/s12970-016-0155–6.
54. Wosinska L., Cotter P. D., O’Sullivan O., Guinane C. The Potential Impact of Probiotics on the Gut Microbiome of Athletes. *Nutrients*. 2019;11(10):2270. doi: 10.3390/nu1102270.
55. Frampton J., Murphy K. G., Frost G., Chambers E. S. Short-chain fatty acids as potential regulators of skeletal muscle metabolism and function. *Nat Metab*. 2020;2(9):840–848. doi: 10.1038/s42255-020-0188–7.
56. Bridgeman S. C., Northrop W., Melton P. E., Ellison G. C., Newsholme P., Mamotte C. D. S. Butyrate generated by gut microbiota and its therapeutic role in metabolic syndrome. *Pharmacol Res*. 2020;160:105174. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105174.
57. Kundu P., Lee H. U., Garcia-Perez I., et al. Neurogenesis and longevity signaling in young germ-free mice transplanted with the gut microbiota of old mice. *Sci Transl Med*. 2019;11(518): eaau4760. doi: 10.1126/scitranslmed.aau4760.
58. Jäger R., Mohr A. E., Carpenter K. C., et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: Probiotics. *J Int Soc Sports Nutr*. 2019;16(1):62. doi: 10.1186/s12970-019-0329–0.
59. Huang W. C., Lee M. C., Lee C. C., et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* TWK10 on Exercise Physiological Adaptation, Performance, and Body Composition in Healthy Humans. *Nutrients*. 2019;11(11):2836. doi: 10.3390/nu11112836.
60. Pane M., Amoroso A., Deidda F., Graziano T., Allesina S., Mogna L. Gut Microbiota, Probiotics, and Sport: From Clinical Evidence to Agonistic Performance. *J Clin Gastroenterol*. 2018 Nov/Dec;52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017: S46–S49. doi: 10.1097/MCG.0000000000001058.