

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.В. Грабеклис¹, О.В. Делюкина², С.А. Савко^{3*}¹ ФГАОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
Российская Федерация, 119992, Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 12² ООО «ОЛМЕД ПЛЮС»,

Российская Федерация, 129343, Москва, Берингов проезд, д. 3

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет),
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

РЕЗЮМЕ. Кишечная микробиота является важным функциональным компонентом желудочно-кишечного тракта. Микробиота представляет собой совокупность бактерий, грибов, вирусов и архей, которые принимают активное участие в процессе пищеварения, синтезе витаминов и аминокислот и в защите организма от патогенных микроорганизмов. Воздействие макро- и микроэлементов на состав и функции кишечной микробиоты является важным направлением исследований в области микробиологии и иммунологии. Показано, что отдельные микроэлементы могут нарушать количественный и качественный состав кишечных комменсалов, модулируя развитие дисбиотических и диспептических расстройств, а также иммунологических и метаболических изменений в других системах организма. Исследования в данной области могут помочь понять механизмы взаимодействия микроэлементов и кишечной микробиоты, а также разработать новые методы профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушением состава и функций кишечной микробиоты.

Цель работы – проанализировать литературные данные о взаимодействии эссенциальных элементов (Zn, Se, Ca, Mg, Fe) и бактериальной составляющей кишечной микробиоты. Поиск материалов осуществлялся на русском и английском языке в следующих реферативных научных базах данных: PubMed, Scopus, Google Scholar, eLIBRARY. Проведен обзор исследований, рассматривающих влияние эссенциальных элементов на популяционный состав облигатных кишечных комменсалов и роль микробного состава кишечника в регуляции усвоения этих металлов. Показано, что микроэлементы и макроэлементы можно рассматривать в качестве пребиотиков для модуляции микробиоты кишечника, которая, в свою очередь, может также являться полезным инструментом для поддержания оптимального элементного гомеостаза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кишечная микробиота, микроэлементы, эссенциальные элементы, дисбактериоз, диета.

ВВЕДЕНИЕ

Кишечная микробиота представляет собой совокупность бактерий, грибов, вирусов и архей, населяющих кишечник человека. Основным объектом исследований кишечного микробиома, или микробиоты является непосредственно его бактериальная составляющая. Далее данные термины будем условно считать синонимичными, поскольку именно в фокусе бактериома в первую очередь изучается воздействие макро- и микроэлементов на микробный состав кишечника.

Интерес научного сообщества к кишечной микробиоте в последние годы возрос вследствие появившихся данных, свидетельствующих, что её состояние опосредует не только дисбиотические нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Gîlcă-Blanariu et al., 2018), но и развитие многих патологических состояний в других системах организма. Например, при отклонении состава микробиоты от нормы наблюдается проявление аллергических реакций (Melli et al., 2016), прогрессирование диабета 2-го типа (Blandio et al., 2016),

* Адрес для переписки:

Савко Сергей Алексеевич

E-mail: bodybagontheriver@mail.ru

ожирение (Gerard, 2015), отдельные кластеры микробного состава кишечника также ассоциированы с женским бесплодием (Yao et al., 2022) и даже с психическими расстройствами (Winther et al., 2015; Morais et al., 2021).

Также известно, что нормальная микробиота защищает хозяина от проникновения патогенных организмов (Bäumler, 2016). Вместе с тем воздействие отдельных металлов может нарушать функции абсорбции и детоксикации других элементов посредством изменения микробиотического состава, необходимого для нейтрализации токсикантов (Bist et al., 2022).

Важно отметить, что влияние микробиоты на организм хозяина не одностороннее. Развитие микрофлоры кишечника происходит под действием различных факторов: рациона питания, применения лекарственных средств, особенностей рождения, генотипа и др. (Jandhyala, 2015). В обзоре рассмотрено воздействие микроэлементов на состав микробиоты кишечника, и обратное влияние кишечной флоры на обмен макро- и микроэлементов в ЖКТ. Проанализированы статьи с исследованиями, проводимыми *in vitro* и *in vivo* на людях и животных.

Ц е л ь р а б о т ы – проанализировать современные литературные данные о взаимодействии ключевых эссенциальных элементов (Zn, Se, Ca, Mg, Fe) и бактериальной составляющей кишечной микробиоты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск материалов осуществлялся на русском и английском языке в следующих реферативных научных базах данных: PubMed, Scopus, Google Scholar, eLIBRARY. Проведен обзор исследований, рассматривающих влияние эссенциальных элементов на популяционный состав облигатных кишечных комменсалов и роль микробного разнообразия в регуляции усвоения этих элементов. **Критерии включения:** соответствие дизайну научных исследований (экспериментальные или клинические), проведенных на людях или животных *in vivo* или *in vitro*, а также нарративные, систематические обзоры и метаанализы. **Критерии исключения:** отсутствие индексации в профильных реферативных базах данных, несоответствие теме исследования. Во всех найденных исследованиях изучена библиография с целью выявления дополнительных, не обнаруженных ранее публикаций. Дата последнего поискового запроса – июль 2023 г.

ВЛИЯНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ НА МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА

В зависимости от физиологической роли нутриентов в организме человека возможны различные механизмы влияния химических элементов на кишечный микробиом. Так, элементы токсической группы обладают цитотоксическими свойствами в отношении кишечной флоры, что и приводит к описанным состояниям дисбактериоза (Giambò et al., 2021). Влияние эссенциальных макро- и микроэлементов на кишечную микробиоту в первую очередь обусловлено включением их соединений в метаболизм бактерий. Микроорганизмы могут вступать в конкурентные отношения за ограниченный запас питательных веществ, что отчасти обуславливает популяционное разнообразие микрофлоры при избытке или недостатке нутриентов (González et al., 2017). К таким питательным веществам, модулирующим состав микробиоты, относят флавоноиды, фенольные кислоты, стильбены и лигнаны, витамины и микроэлементы (Yang et al., 2020).

Селен. Селен является важным микронутриентом, стимулирующим работу иммунной и эндокринной системы организма. Особенно выделяются противоопухолевые и антиоксидантные свойства селена (Скальный, 2004). Дефицит селена может приводить к качественным изменениям кишечной микробиоты, при которой организм в большей степени становится восприимчив к раку, дисфункциям щитовидной железы, воспалительным заболеваниям кишечника и сердечно-сосудистым заболеваниям (Ferreira et al., 2021).

Так, согласно литературным данным, поступление селена в организме мышей существенно влияет на разнообразие кишечной микробиоты и состав ее таксономических единиц. Среди частных случаев выделяется обратная зависимость численности рода *Parabacteroides* типа *Bacteriodota* от содержания селена в диете. Это может быть связано с токсичностью селена для данной популяции микроорганизмов. Однако некоторые микроорганизмы показывают увеличение численности, что может быть результатом освобождения экологической ниши от *Parabacteroides*. Таким образом, наблюдается общая тенденция к увеличению видового разнообразия кишечной микробиоты. Описанный эффект отмечается при терапевтических дозах селена 0,4 ppm для мышей, что эквивалентно 200 мкг для человека (Kasaikina et al., 2011). В исследованиях *in vivo* показано, что

у мышей, прошедших стерилизацию кишечника антибиотиками, а после этого получавших Se-содержащие пептиды, обнаружено более высокое содержание *Akkermansia*, *Bacillota* и *Bacteroidetes* и более низкое – *Proteobacteria* (Zhang et al., 2022). В другом эксперименте у подопытных мышей, подвергнутых диете с дефицитом селена (Se-D), происходило увеличение уровня бактерий *Dorea sp.*, характерных для пациентов с синдром раздраженного кишечника, множественного склероза и неалкогольной жировой дистрофии печени. При избыточном потреблении селена (0,4 мг/кг) наблюдался рост популяции *Turicibacter* и *Akkermansia*. *Turicibacter* обеспечивает высокую противовоспалительную активность устойчивости к колиту. *Akkermansia* способствуют усилению кишечного барьера и иммунного ответа, регуляции обмена веществ хозяина. При диете с избытком селена также снижается численность *Mucispirillum*, характерных для пациентов с гельминтозами (Zhai et al., 2018). Механизмы воздействия селена на комменсальные бактерии связывают также с сигнальными путями NF-κB (ядерный фактор *kappa*-B) и PPARγ (гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом), регуляция которых ассоциирована с бактериями *Streptococcus salivarius* и *Clostridia* (Nettleford et al., 2018).

Нарушение целостности кишечной микробиоты может приводить к воспалительным процессам и раку толстой кишки. Внесение селена в рацион человека может способствовать профилактике этих заболеваний (Kasaikina et al., 2011).

Железо. Как элемент железо играет важную роль в транспорте электронов и клеточном дыхании, пролиферации и дифференцировке клеток, а также в регуляции экспрессии генов. Помимо этого, железо входит в состав множества важных ферментативных систем организма (каталазы, пероксидазы и цитохромов). При дефиците железа наблюдается развитие анемии, общее ослабление организма. Недостаток элемента может быть вызван плохим усвоением или его недостаточным поступлением. Возможно и отравление железом при его избыточном поступлении извне. Последствия такого состояния более тяжелые (физическая слабость, снижение иммунитета, повреждение печени и слизистой кишечника) (Скальный, 2000).

Железо как микронутриент играет огромную роль в размножении почти всех бактерий. При проведении опыта Geoffrey R. Tompkins

(2000) по поддержанию мышей на диете с разным поступлением железа выявлены некоторые закономерности: при дефицитном поступлении (менее 2 мг/кг) железа наблюдается увеличение численности всех категорий кишечных бактерий, что особенно заметно на примере лактобактерий (Tompkins, 2000). В другом исследовании дефицит железа на лактобактериях сказывался нейтрально, что, по мнению авторов исследования, объясняется низкой потребностью лактобактерий в железе. Рост полезной микрофлоры способствует защите просвета кишечника от заселения патогенной микрофлорой (Yilmaz, Li, 2018).

Чрезмерное поступление железа способствует сокращению полезной микробиоты (*Lactobacillus*) и росту численности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов: *Salmonella*, *Shigella* и *Escherichia coli* (Yilmaz & Li, 2018). Так, у младенцев, получавших обогащенные железом продукты, наблюдается сокращение численности *Bifidobacterium* и увеличение обилия *Bacteroides* и *E. coli* по сравнению с контрольной группой (Mevissen-Verhage et al., 1985; Jaeggi et al., 2015). Также при повышенном поступлении железа (1,59 г хлорида железа/кг сухой массы) наблюдается общее снижение содержания анаэробных бактерий. По всей видимости, это связано с изменением окислительно-восстановительных свойств кишечника (Tompkins, 2000).

Как было отмечено ранее, железо в качестве нутриента способствует развитию патогенных бактерий, выделяющих токсины и желчные соли, которые способны вызвать воспалительные реакции в кишечнике и развитие новообразований (Phipps et al., 2020; Ng, 2016). Это можно наблюдать на примере увеличения содержания кальпротектина в кале младенцев, потреблявших порошок с содержанием железа (Jaeggi et al., 2015). Более того, патогенные бактерии имеют Fe-связывающие сидерофоры, поэтому уменьшают поступление микроэлемента в организм хозяина.

Однако в другом исследовании при использовании железа в виде хелатов пептид-железо Ejiao (EPI) на мышах с анемией наблюдалось улучшение их состояния и увеличение микробного разнообразия, облегчавшее течение дисбактериоза (Cheng et al., 2021). Отметим также, что различные способы введения железа приводят к различным эффектам: пероральное введение железа приводит к уменьшению разнообразия симбиотической микрофлоры, а внутривенное вве-

дение такого эффекта не вызывает (Ng, 2016; Lee et al., 2017).

Цинк. Цинк является одним из важнейших микроэлементов, участвующих в метаболизме человека, при недостатке которого наблюдается нарушение иммунных и репаративных функций. Избыток цинка наблюдается при его интенсивном поступлении извне (мази и продукты питания) (Скальный, 2004).

Цинк играет огромную роль в поддержании барьерной функции кишечника при воздействии различных негативных факторов, влияющих на организм: воспалительных процессах, употреблении алкоголя и хронических заболеваниях (Islam et al., 2023). Также оксид цинка (ZnO), обладающий антибактериальными свойствами, препятствует развитию инфекционных кишечных болезней и проникновению патогенной микрофлоры через ЖКТ. Подобный эффект от приема цинка также обусловлен общим иммуностимулирующим эффектом от приема препарата цинка (Chasapis et al., 2012).

При проведении двойного слепого исследования выявлено, что применение цинка у детей, страдающих инфекционными заболеваниями, способствует набору участниками веса и уменьшению длительности протекания диареи и ее тяжести. Также сокращается численность кишечной палочки при одновременном увеличении численности полезной микробиоты в виде лактобактерий и стрептококков (Sazawal, 1995; Roy, 1997).

Цинк имеет большое влияние на состояние кишечной микрофлоры организма, значительным является как недостаток элемента, также и его избыток. Так, у кур, страдающих хроническим дефицитом цинка, наблюдается уменьшение количества *Bacillota*, которые принимают участие в синтезе короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), улучшающих абсорбцию цинка. Уменьшение продукции КЦЖК способствует развитию протеобактерий, которые составляют конкуренцию организму в усвоении цинка. Следовательно, изменение состава микробиома при дефиците цинка приводят к еще большему недостатку этого элемента для организма хозяина (Reed et al., 2015).

У цыплят бройлеров при дефиците цинка (2,5 мкг/г) наблюдалось увеличение представителей *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae* и неклассифицированные *Ruminococcaceae*, а также более низкое относительное количество неклассифицированных *Clostridiales* и неклассифицирован-

ных *Peptostreptococcaceae* по сравнению с группами с высоким потреблением цинка (42 мкг/г) (Reed et al., 2015). Наблюдается снижение общего биологического разнообразия микробиоты у цыплят, подверженных диете без цинка при широком распространении типа *Proteobacteria*, а также *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus*.

В других исследованиях по изучению влияния диет с различным содержанием цинка на организм мышей выделены некоторые особенности. Нормальное содержание цинка в диете (30 ppm) позволяет увеличить резистентность к кишечным инфекциям и уменьшить их вирулентность, что способствует облегчению течения диареи, вызванной *E. coli*. Положительное воздействие применения цинка в умеренных количествах увеличивает устойчивость не только имеющейся микрофлоры, но и помогает восстановить утраченное в результате приема антибиотиков разнообразие кишечных микроорганизмов (Bolick, 2014). Однако избыточное поступление (1000 мкг/г) цинка в организм приводит к снижению иммунитета и увеличению чувствительности организма хозяина к *Clostridium difficile*. При диете с избыточным поступлением цинка при использовании антибиотиков происходит резкое сокращение видового разнообразия кишечной микробиоты в результате заражения организма *C. difficile*. Также на фоне общего снижения иммунитета развиваются другие микроорганизмы, такие как *Enterococcus* и *Clostridium spp.* (Zackular, 2016). В другом исследовании в рацион мышей ($n=6$) были введены наночастицы металлов цинка. Введение производили ежедневно, после чего на 7-й и 14-й дни после введения анализировали микробный состав фекального материала. Исследование показало, что на первых этапах (7-й день) содержание нормальной микрофлоры уменьшилось (лакто- и бифидобактерии) и произошел рост численности условно-патогенной микрофлоры (стафилококков). На момент второго измерения результатов отмечалось постепенное восстановление нормальной микрофлоры кишечника. Также наблюдалось угнетение роста бактерий семейства *Staphylococcaceae* и представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli* и *Salmonella*) (Алешина, 2019).

Можно сделать вывод, что и недостаток, и избыток потребления цинка приводит к нарушению нормальной микробиоты кишечника.

Кальций. Кальций — основной элемент костной ткани, а также основной универсальный регулятор жизнедеятельности клеток. Более 99%

(1,2–1,4 кг) этого элемента хранится в костях и зубах, менее 1% содержится в сыворотке крови.

Продemonстрировано, что диеты с высоким содержанием кальция положительно влияют на состав микробиоты кишечника, способствуя росту лактобацилл (Gomes et al., 2015). В исследованиях на мышах доказано, что кальций обладает пребиотическими свойствами: увеличивает численность *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides* и *Prevotella* в просвете кишечника (Chaplin et al., 2016). Его пребиотические свойства обусловлены осаждением желчных и жирных кислот, что уменьшает цитотоксичность и ущерб для слизистой оболочки кишечника.

В другом исследовании куры-несушки содержались на трех диетах: 1) богатая кальцием; 2) богатая кальцием и пробиотиками; 3) богатая кальцием, пробиотиками и лактозой. Для всех трех случаев наблюдался рост числа молочно-кислых бактерий и колиформ (Dastar et al., 2015). Таким образом, можно признать благотворное влияние кальция на кишечный микробиом, хотя сравнительно небольшое количество исследований не позволяет сделать однозначные выводы.

Магний. Важный внутриклеточный элемент, который активно взаимодействует с кальцием, натрием и калием. Обеспечивает нормальную работу иммунной и нервной систем, а также тонус мышц. При недостатке элемента, являющимся частым явлением у взрослого населения, возможно развитие симптомов депрессии, судорог и заболеваний сердечно-сосудистой системы и воспалительного процесса в пищеварительном тракте (Скальный, 2004; Trapani et al., 2018). Избыток магния возникает в основном вследствие болезней и реже при повышенном потреблении. Профицит магния проявляется в виде усталости, сонливости и диареи (Скальный, 2004). Соединения магния также могут быть полезными в лечении диабетической нефропатии за счет модулирования связанного с кишечной микробиотой метаболизма п-крезилсульфата, что характерно для *Clostridium*, *Bifidobacterium* и *Fusobacterium* (Zhu et al., 2023).

В исследованиях на мышах, содержащихся в течение 2 недель на трех разных типах диет (дефицит магния (60 мг/кг), 2 – нормальное содержание (1000 мг/кг) и избыток (6000 мг/кг)) выявлены следующие особенности. Диета с дефицитом магния не влияет на биологическое разнообразие кишечной микробиоты, напротив, избыточное потребление элемента приводит к ее сокращению. Представители *Dorea*, *Lactobacillus*

и *Turibacter* увеличили численность в Mg-дефицитной группе, и напротив, *Desulfovibrio*, *Parabacteroides*, *Helicobacter*, *Butyrivimonas*, *Sutterella*, *Campylobacter*, *Mycoplasma* и *Victivallis* увеличили численность в кишечном тракте мышей с избытком магния (García-Legorreta et al., 2020). Другое исследование на мышах показывает, что при дефиците магния (50 мг/кг) в течение 6 недель наблюдается значительное изменение микробиома кишечника. Появляются бактерии, способствующие развитию симптомов диабета, воспалительных процессов ЖКТ и депрессии (Winther et al., 2012). Другая группа исследователей изучала влияние дефицита магния (70 мг/кг) и его нормального поступления (500 мг/кг) на микробиоту в модели мышей. Исследование показало, что при краткосрочном дефиците (4 дня) наблюдается снижения обилия бифидобактерий в дефицитной группе, на лактобактериях такой эффект менее заметен. Однако на 21-й день эксперимента количество представленных групп микроорганизмов в Mg-дефицитной группе оказалось выше, чем в контрольной (Pachikian et al., 2010). Вероятно, полученные результаты могут различаться из-за особенностей постановки экспериментов и вариативности анализируемой области.

ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА ВСАСЫВАНИЕ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

Микробиота кишечника является одним из факторов, влияющим на элементный статус хозяина. Это объясняется тем, что основной путь поступления элементов в организм – это кишечный тракт. Воздействие возможно через конкурентное поглощение элементов (взаимодействие бактерия-хозяин), выделение веществ, которые ингибируют или усиливают процессы всасывания организмом хозяина и подавление патогенной микрофлоры (взаимодействие бактерия-бактерия). Исследования воздействия микробиоты на элементный статус хозяина имеют меньший объем, чем таковые о влиянии элементов на микробиоту.

Селен. Отмечено влияние микробиоты кишечника на элементный статус селена в организме хозяина. В экспериментах с мышами выявлено, что микробиота желудочно-кишечного тракта влияет на статус селена хозяина, поскольку отдельные микробные популяции могут конкурировать с хозяином за селен. Данный эффект наблюдается при ограниченной доступности

селена у группы мышей с обычной микрофлорой кишечника по сравнению с безмикробной группой (Hrdina et al., 2009). Аналогичные результаты получены другой группой исследователей в похожем эксперименте. Выявлена усиленная потребность в селене у группы мышей, предварительно освобожденной от микрофлоры, но повторно заселенная донорской микробиотой. Этот факт свидетельствует о конкурентном взаимоотношении микробиота-хозяин. Высокая потребность бактерий в этом элементе объясняется синтезом микроорганизмами собственных селенепротеинов (Kasaikina, 2011). Однако некоторые виды микроорганизмов могут повышать биодоступность селена и защищать организм хозяина от токсичности селена (Ferreira et al., 2021).

Железо. При проведении исследований на безмикробной группе мышей можно наблюдать снижение экспрессии ферропортина в двенадцатиперстной кишке и меньшее содержание железа в эритроцитах, тогда как после колонизации этих мышей кишечными бактериями накопление железа в эпителиальных клетках повышалось (Collins et al., 2018). В частности, показано, что лактобактерии увеличивают эффективность всасывания железа в организме хозяина. Этот процесс объясняется выделением лактобактериями молочной кислоты, и следовательно повышением кислотности среды кишечника, что способствует интенсификации поглощения железа организмом. Другой возможный путь усиления процесса всасывания связан с выделениями бактериями *p*-гидроксифенилмолочной кислоты (ГФМК), которая способствует восстановлению Fe^{3+} до Fe^{2+} . Последняя форма железа более доступна для организма хозяина, что приводит к увеличению поглощения железа организмом на 40%. Развитие патогенной микрофлоры приводит к уменьшению всасывания железа из-за конкурентного отношения с организмом хозяина и развитию анемии (González et al., 2017).

Также стоит отметить влияние DAP (1,3-диаминопропан) и реутерина (3-гидрокси-пропионовый альдегид), продуцируемых *Lactobacillus reuteri*, которые подавляют экспрессию ключевых компонентов транспорта железа в эритроцитах (DMT1, DcytB и FPN) (Das et al., 2020).

Цинк. Состав микробиоты влияет на биодоступность цинка для организма хозяина. При сокращении численности *Bacillota* происходит уменьшение продукции КЦЖК, что способствует

развитию представителей протеобактерий. Эти организмы конкурентно поглощают цинк, что приводит к еще большему недостатку этого элемента для организма хозяина (Reed et al., 2015).

В просвете кишечника проживают патогенные и симбиотические организмы (*Campylobacter jejuni*, *E. coli*, *Salmonella enterica*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, и *Brucella abortus*), которые также конкурируют за имеющийся цинк. При проведении опытов на мышах с обедненной и нормальной микрофлорой кишечника наблюдается пониженное содержание цинка во второй группе. Это явление свидетельствует о влиянии микробиоты на биодоступность цинка для организма хозяина (Lindsay et al., 2012).

Кальций. Влияние кишечной микробиоты на содержание кальция можно условно оценивать через состояние костной системы. На сохранение минерального состава костей в период менопаузы положительно влияют *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Bacteroides*, что показано при исследовании плотности костей у мышей, прошедших процедуру овариэктамии – удаления половых органов. С другой стороны, введение в рацион мышей *Lactobacillus plantarum* увеличивает абсорбцию кальция организмом (Ohlsson et al., 2014). Компонент нормальной микробиоты *Lactobacillus helveticus* улучшает рост остеобластов, при этом активность остеокластов остается прежней, что приводит к увеличению плотности костей и содержанию в них кальция (Skibniewska et al., 2014; Parvaneh et al., 2014). В другом исследовании на трех разных группах мышей: 1) прошедших ложную овариэктомию (контрольная группа); 2) прошедших овариэктомию; 3) прошедших овариэктомию и потреблявших препараты с *Bifidobacterium longum* выявлены некоторые особенности.

Применение *Bifidobacterium* способствует меньшему снижению плотности кости и сывороточного остеокальцина, а также интенсификации процессов рассасывания костей по сравнению со 2-й группой. Однако уровень кальция в сыворотке крови не менялся под действием изучаемых факторов (Parvaneh et al., 2015). При изучении мышей, склонных к сахарному диабету 1-го типа выявлено, что *L. reuteri* предотвращает потерю костной массы, связанной с диабетом. На основе выше представленных исследований можно сделать вывод, что естественная микробиота (в особенности, лактобактерии) способствуют сохранению плотности костей и содержания в них кальция (Zhang et al., 2015).

Высвобождение кальция из продуктов питания и эффективность его всасывания во многом зависят от бактерий, рост которых усиливается пробиотиками. Применение беременными женщинами на третьем триместре пробиотиков с *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium lactis* помогает поддерживать нормальный уровень кальция в крови. При употреблении кальция без пробиотиков такой эффект не проявляется. Влияние пробиотиков на содержание кальция в сыворотке обусловлено появлением в кишечном просвете КЦЖК, которые способствуют высвобождению кальция из продуктов и его всасыванию кишечником (Asemi, Esmailzadeh, 2013).

Магний. Недавние исследования показали, что микробиом кишечника участвует в развитии индуцированной ИПП (ингибиторы протонной помпы) гипомagneмией у мышей. По всей видимости, природа подобных влияний заключается в ИПП-зависимом увеличении количества *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* в кишечнике, что негативно сказывается на абсорбции магния в толстой кишке (Gommers et al., 2022). Помимо этого, показано, что дисбактериоз, связанный со снижением популяций *Actinobacteria* and *Bifidobacteria spp.*, приводит к нарушению барьерной функции слизистой оболочки (Bruno et al., 2019)

Также имеются данные, что *Streptococcus sp.* и *Bifidobacterium* способствуют закислению толстой кишки и более благоприятному всасыванию Mg^{2+} . Авторы делают вывод, что и повышенная ферментация углеводов в тонком кишечнике, индуцируемая микробиотой, должна положительно влиять на всасывание Mg^{2+} (Chamniansawat et al., 2023). В последующем необходимо уточнить описанные данные.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщены основные механизмы воздействия ключевых эссенциальных элементов (Se, Fe, Zn, Ca, Mg) в отношении бактериальной части микробиоты кишечника. Потенциально можно рассматривать биологические добавки эссенциальных элементов в качестве средств для модуляции микробиоты кишечника. Тем не менее возможный терапевтический потенциал рассмотренных элементов предстоит уточнить и классифицировать в последующих исследованиях.

Проанализированная литература указывает и на благотворное влияние бактерий на биодоступность минералов. В связи с этим нормализация кишечной флоры может также являться полезным инструментом для поддержания оптимального элементного гомеостаза организма.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Алешина Е.С., Дроздова Е.А., Тарасова Е.И., Гавриш И.А. Исследование микробиоценоза кишечника крыс в ответ на введение в их рацион наночастиц меди и цинка. Микроэлементы в медицине. 2019; 20(1): 13–20. DOI:10.19112/2413-6174-2019-20-1-13-20 [Aleshina E.S., Drozdova E.A., Tarasova E.I., Gavrish I.A. Issledovanie mikrobiocenoza kischechnika krys v otvet na vvedenie v ih racion nanochastic medi i cinka. Mikrojelementy v medicine. 2019; 20(1): 13–20. DOI:10.19112/2413-6174-2019-20-1-13-20 (In Russ.)].
- Скальный А.В. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и коррекция. Микроэлементы в медицине. 2000; 1(1): 2–8 [Skalny A.V. Mikrojelementozy cheloveka: gigenicheskaja diagnostika i korrekciya. Mikrojelementy v medicine. 2000; 1(1): 2–8 (In Russ.)].
- Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. 2004 [Skalny A.V. Himicheskie jelementy v fiziologii i jekologii cheloveka. 2004 (In Russ.)].
- Asemi Z., Esmailzadeh A. Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on serum levels of calcium, iron and liver enzymes in pregnant women. Int J Prev Med. 2013; 4(8): 949–955.
- Bäumler A.J., Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. Nature. 2016; 535(7610): 85–93. DOI:10.1038/nature18849.
- Bist P., Choudhary S. Impact of heavy metal toxicity on the gut microbiota and its relationship with metabolites and future probiotics strategy: a review. Biological Trace Element Research. 2022; 200(12): 5328–5350. DOI:10.1007/s12011-021-03092-4.
- Blandino G., Inturri R., Lazzara F., Di Rosa M., Malaguarnera L. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. Diabetes Metab. 2016; 42(5): 303–315. DOI:10.1016/j.diabet.2016.04.004.
- Bolick D.T., Kolling G.L., Moore J.H., 2nd, de Oliveira L.A., Tung K., Philipson C., Viladomiu M., Hontecillas R., Bassaganya-Riera J., Guerrant R. L. Zinc deficiency alters host response and pathogen virulence in a mouse model of enteroaggregative *Escherichia coli*-induced diarrhea. Gut Microbes. 2014; 5(5): 618–627. DOI:10.4161/19490976.2014.969642.
- Bruno G., Zaccari P., Rocco G., Scalese G., Panetta C., Porowska B., Pontone S., Severi C. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. World J Gastroenterol. 2019; 25(22): 2706–2719. DOI:10.3748/wjg.v25.i22.2706.
- Chamniansawat S., Suksridechacin N., Thongon N. Current opinion on the regulation of small intestinal magnesium absorption. World J Gastroenterol. 2023; 29(2): 332–342. DOI:10.3748/wjg.v29.i2.332.

- Chaplin A., Parra P., Laraichi S., Serra F., Palou A. Calcium supplementation modulates gut microbiota in a prebiotic manner in dietary obese mice. *Mol Nutr Food Res*. 2016; 60(2): 468–80. DOI:10.1002/mnfr.201500480.
- Chasapis C.T., Loutsidou A.C., Spiliopoulou C.A., Stefanidou M.E. Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol*. 2012; 86(4): 521–534. DOI:10.1007/s00204-011-0775-1.
- Cheng X.R., Guan L.J., Muskat M.N., Cao C.C., Guan B. Effects of Ejiao peptide-iron chelates on intestinal inflammation and gut microbiota in iron deficiency anemic mice. *Food Funct*. 2021; 12(21): 10887–10902. Published 2021 Nov 1. DOI:10.1039/d1fo01802g.
- Collins J.F., Flores S.R.L., Wang X., Anderson G.J. Mechanisms and Regulation of Intestinal Iron Transport. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 2018;1451–1483. DOI:10.1016/b978-0-12-809954-4.00060-8.
- Das N.K., Schwartz A.J., Barthel G., Inohara N., Liu Q., Sankar A., Hill D.R., Ma X., Lamberg O., Schnizlein M.K., Arqués J.L., Spence J.R., Nunez G., Patterson A.D., Sun D., Young V.B., Shah Y.M. Microbial Metabolite Signaling Is Required for Systemic Iron Homeostasis. *Cell Metab*. 2020;31(1):115-130.e6. DOI:10.1016/j.cmet.2019.10.005
- Dastar B., Khosravi A., Boldajie F., Ghoorchi T. Effect of calcium with and without probiotic, lactose, or both on organ and body weights, immune response and caecal microbiota in moulted laying hens. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2016; 100(2): 243–250. DOI:10.1111/jpn.12358.
- Ferreira R.L.U., Sena-Evangelista K.C.M., de Azevedo E.P., Pinheiro F.I., Cobucci R.N., Pedrosa L.F.C. Selenium in Human Health and Gut Microflora: Bioavailability of Selenocompounds and Relationship With Diseases. *Front Nutr*. 2021; 8: 685317. DOI:10.3389/fnut.2021.685317.
- García-Legorreta A., Soriano-Pérez L.A., Flores-Buendía A.M., Medina-Campos O.N., Noriega L.G., Granados-Portillo O., Nambo-Venegas R., Tovar A.R., Mendoza-Vargas A., Barrera-Oviedo D., Pedraza-Chaverri J., Palacios-González B. Effect of Dietary Magnesium Content on Intestinal Microbiota of Rats. *Nutrients*. 2020; 12(9): 2889. DOI:10.3390/nu12092889.
- Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73(1): 147–162. DOI:10.1007/s00018-015-2061-5.
- Giambò F., Italia S., Teodoro M., Briguglio G., Furnari N., Catanoso R., Costa C., Fenga, C. Influence of toxic metal exposure on the gut microbiota. *World Academy of Sciences Journal*. 2021; 3(2): 1–1. DOI:10.3892/wasj.2021.90.
- Gielda L.M., DiRita V.J. Zinc competition among the intestinal microbiota. *mBio*. 2012; 3(4): e00171–12. DOI: 10.1128/mBio.00171-12.
- Gîlcă-Blanariu G.E., Diaconescu S., Ciocoiu M., Ștefănescu G. New Insights into the Role of Trace Elements in IBD. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 1813047. DOI:10.1155/2018/1813047.
- Gomes J.M., Costa J.A., Alfenas R.C. Could the beneficial effects of dietary calcium on obesity and diabetes control be mediated by changes in intestinal microbiota and integrity? *Br J Nutr*. 2015; 114(11): 1756–1765. DOI:10.1017/S0007114515003608.
- Gommers L.M.M., Hoenderop J.G.J., de Baaij J.H.F. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol (Oxf)*. 2022; 235(4): e13846. DOI:10.1111/apha.13846.
- González A., Gálvez N., Martín J., Reyes F., Pérez-Victoria I., Dominguez-Vera J.M. Identification of the key excreted molecule by *Lactobacillus fermentum* related to host iron absorption. *Food Chem*. 2017; 228: 374–380. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.02.008.
- Hrdina J., Banning A., Kipp A., Loh G., Blaut M., Brigelius-Flohé R. The gastrointestinal microbiota affects the selenium status and selenoprotein expression in mice. *J Nutr Biochem*. 2009; 20(8): 638-648. DOI:10.1016/j.jnutbio.2008.06.009.
- Islam T., Albracht-Schulte K., Ramalingam L., Schlambitz-Lutsevich N., Park O.H., Zabet-Moghaddam M., Kalupahana N.S., Moustaid-Moussa N. Anti-inflammatory mechanisms of polyphenols in adipose tissue: Role of gut microbiota, intestinal barrier integrity and zinc homeostasis. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2023; 115: 109242. DOI:10.1016/j.jnutbio.2022.109242.
- Jaeggi T., Kortman G.A., Moretti D., Chassard C., Holding P., Dostal A., Boekhorst J., Timmerman H.M., Swinkels D.W., Tjalsma H., Njenga J., Mwangi A., Kvalsvig J., Lacroix C., Zimmermann MB. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut*. 2015; 64(5): 731–742. DOI:10.1136/gutjnl-2014-307720.
- Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C., Vuyyuru H., Sasikala M., Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(29): 8787–8803. DOI:10.3748/wjg.v21.i29.8787.
- Kasaikina M.V., Kravtsova M.A., Lee B.C., Seravalli J., Peterson D.A., Walter J., Legge R., Benson A.K., Hatfield D.L., Gladyshev V.N. Dietary selenium affects host selenoproteome expression by influencing the gut microbiota. *FASEB J*. 2011; 25(7): 2492–2499. DOI:10.1096/fj.11-181990.
- Lee T., Clavel T., Smirnov K., Schmidt A., Lagkouvardos I., Walker A., Lucio M., Michalke B., Schmitt-Kopplin P., Fedorak R., Haller D. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut*. 2017; 66(5): 863–871. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309940.
- Melli L.C., do Carmo-Rodrigues M.S., Araújo-Filho H.B., Solé D., de Moraes M.B. Intestinal microbiota and allergic diseases: A systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016; 44(2): 177–188. DOI:10.1016/j.aller.2015.01.013.
- Mevissen-Verhage E.A., Marcelis J.H., Harmsen-van Amerongen W.C., de Vos N.M., Berkel J., Verhoef J. Effect of iron on neonatal gut flora during the first week of life. *Eur J Clin Microbiol*. 1985; 4(1): 14–18. DOI:10.1007/BF02148653.
- Morais L.H., Schreiber H.L. 4th, Mazmanian S.K. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol*. 2021; 19(4): 241–255. DOI:10.1038/s41579-020-00460-0.

- Nettleford S.K., Prabhu K.S. Selenium and Selenoproteins in Gut Inflammation-A Review. *Antioxidants* (Basel). 2018; 7(3): 36. DOI:10.3390/antiox7030036.
- Ng O. Iron, microbiota and colorectal cancer. *Wien Med Wochenschr.* 2016; 166(13-14): 431–436. DOI:10.1007/s10354-016-0508-4.
- Ohlsson C., Engdahl C., Fåk F., Andersson A., Windahl S.H., Farman H.H., Movérare-Skrtic S., Islander U., Sjögren K. Probiotics protect mice from ovariectomy-induced cortical bone loss. *PLoS One.* 2014; 9(3): e92368. DOI: 10.1371/journal.pone.0092368.
- Pachikian B.D., Neyrinck A.M., Deldicque L., De Backer F.C., Catry E., Dewulf E.M., Sohet F.M., Bindels L.B., Everard A., Francaux M., Guiot Y., Cani P.D., Delzenne N.M. Changes in intestinal bifidobacteria levels are associated with the inflammatory response in magnesium-deficient mice. *J Nutr.* 2010; 140(3): 509–514. DOI:10.3945/jn.109.117374.
- Parvaneh K., Ebrahimi M., Sabran M.R., Karimi G., Hwei A.N., Abdul-Majeed S., Ahmad Z., Ibrahim Z., Jamaluddin R. Probiotics (*Bifidobacterium longum*) Increase Bone Mass Density and Upregulate Sparc and Bmp-2 Genes in Rats with Bone Loss Resulting from Ovariectomy. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 897639. DOI:10.1155/2015/897639.
- Parvaneh K., Jamaluddin R., Karimi G., Erfani R. Effect of probiotics supplementation on bone mineral content and bone mass density. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014: 595962. DOI:10.1155/2014/595962.
- Phipps O., Al-Hassi H.O., Quraishi M.N., Kumar A., Brookes M.J. Influence of Iron on the Gut Microbiota in Colorectal *Cancer. Nutrients.* 2020; 12(9): 2512. DOI:10.3390/nu12092512.
- Reed S., Neuman H., Moscovich S., Glahn R.P., Koren O., Tako E. Chronic Zinc Deficiency Alters Chick Gut Microbiota Composition and Function. *Nutrients.* 2015; 7(12): 9768–9784. DOI:10.3390/nu7125497.
- Roy S.K., Tomkins A.M., Akramuzzaman S.M., Behrens R.H., Haider R., Mahalanabis D., Fuchs G. Randomised controlled trial of zinc supplementation in malnourished Bangladeshi children with acute diarrhoea. *Arch Dis Child.* 1997; 77(3): 196–200. DOI:10.1136/adc.77.3.196.
- Sazawal S., Black R.E., Bhan M.K., Bhandari N., Sinha A., Jalla S. Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India. *N Engl J Med.* 1995; 333(13): 839–844. DOI:10.1056/NEJM199509283331304.
- Skibniewska K., Kowalski I., Kłobukowski J. Calcium bioavailability from dairy products and its release from food by *in vitro* digestion. *J Elemntology.* DOI: 10.5601/jelem.2014.19.1.436.
- Tompkins G.R., O'Dell N.L., Bryson I.T., Pennington C.B. The effects of dietary ferric iron and iron deprivation on the bacterial composition of the mouse intestine. *Curr Microbiol.* 2001; 43(1): 38–42. DOI:10.1007/s002840010257.
- Trapani V., Petito V., Di Agostini A., Arduini D., Hamersma W., Pietropaolo G., Luongo F., Arena V., Stigliano E., Lopetuso L.R., Gasbarrini A., Wolf F.I., Scaldaferri F. Dietary Magnesium Alleviates Experimental Murine Colitis Through Upregulation of the Transient Receptor Potential Melastatin 6 Channel. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 24(10): 2198–2210. DOI:10.1093/ibd/izy186.
- Winther G., Pyndt Jørgensen B.M., Elfving B., Nielsen D.S., Kihl P., Lund S., Sørensen D.B., Wegener G. Dietary magnesium deficiency alters gut microbiota and leads to depressive-like behaviour. *Acta Neuropsychiatr.* 2015; 27(3): 168–176. DOI:10.1017/neu.2015.7.
- Yang Q., Liang Q., Balakrishnan B., Belobrajdic D.P., Feng Q.J., Zhang W. Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients.* 2020; 12(2): 381. DOI:10.3390/nu12020381.
- Yao X., Zuo N., Guan W., Fu L., Jiang S., Jiao J., Wang X. Association of Gut Microbiota Enterotypes with Blood Trace Elements in Women with Infertility. *Nutrients.* 2022; 14(15): 3195. DOI:10.3390/nu14153195.
- Yilmaz B., Li H. Gut microbiota and iron: the crucial actors in health and disease. *Pharmaceuticals.* 2018; 11(4): 98. DOI:10.3390/ph11040098.
- Zackular J.P., Moore J.L., Jordan A.T., Juttukonda L.J., Noto M.J., Nicholson M.R., Crews J.D., Semler M.W., Zhang Y., Ware L.B., Washington M.K., Chazin W.J., Caprioli R.M., Skaar E.P. Dietary zinc alters the microbiota and decreases resistance to *Clostridium difficile* infection. *Nat Med.* 2016; 22(11): 1330–1334. DOI:10.1038/nm.4174.
- Zhai Q., Cen S., Li P., Tian F., Zhao J., Zhang H., Chen W. Effects of Dietary Selenium Supplementation on Intestinal Barrier and Immune Responses Associated with Its Modulation of Gut Microbiota. *Environmental Science & Technology Letters.* 2018. DOI:10.1021/acs.estlett.8b00563.
- Zhang J., Motyl K.J., Irwin R., MacDougald O.A., Britton R.A., McCabe L.R. Loss of Bone and Wnt10b Expression in Male Type 1 Diabetic Mice Is Blocked by the Probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Endocrinology.* 2015; 156(9): 3169–3182. DOI:10.1210/EN.2015-1308.
- Zhang X., Jia L., He H., Yin H., Ming J., Hou T., Xiang J. Modulation of oxidative stress and gut microbiota by selenium-containing peptides from *Cardamine ensliensis* and structural-based characterization. *Food Chem.* 2022; 395: 133547. DOI:10.1016/j.foodchem.2022.133547.
- Zhu N., Duan H., Feng Y., Xu W., Shen J., Wang K., Liu J. Magnesium lithospermate B ameliorates diabetic nephropathy by suppressing the uremic toxin formation mediated by gut microbiota. *Eur J Pharmacol.* 2023; 953: 175812. DOI:10.1016/j.ejphar.2023.175812.

INTERACTION OF ESSENTIAL ELEMENTS AND GUT MICROBIOTA: A LITERATURE REVIEW

V.V. Grabeklis¹, O.V. Delyukina², S.A. Savko³

¹ Lomonosov Moscow State University,
st. Leninskiye Gory, 1, building 1, Moscow, 119992, Russian Federation

² LLC "ALLMED PLUS",

Beringov proezd, 3, Moscow, 129343, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Trubetskaya str., d. 8, p. 2, Moscow, 119991, Russian Federation

ABSTRACT. The gut microbiota is an important functional component of the gastrointestinal tract. It consists of a variety of microorganisms, including bacteria, fungi and viruses, which are actively involved in the digestive process, synthesis of vitamins and amino acids and in the body's defense against pathogens. The impact of macro- and trace elements on the composition and functions of the intestinal microbiota is an important area of research in the field of microbiology and immunology. It has been shown that certain micronutrients can disrupt the quantitative and qualitative composition of intestinal commensals, modulating the development of dysbiotic and dyspeptic disorders, as well as immunologic and metabolic changes in other body systems. Studies in this area can help to understand the mechanisms of interaction between trace elements and intestinal microbiota, as well as to develop new methods of prevention and treatment of diseases associated with disorders of the composition and functions of the intestinal microbiota.

The aim of this work is to analyze the literature data regarding the interaction of essential elements (Zn, Se, Ca, Mg, Fe) and bacterial component of gut microbiota. The materials were searched in Russian and English in the following scientific reference databases: PubMed, Scopus, Google Scholar, eLIBRARY. A review of studies examining the influence of essential elements on the population composition of obligate intestinal commensals and the role of microbial composition in the regulation of the assimilation of these metals was carried out. It was shown that trace elements and macronutrients can be considered as prebiotics to modulate the gut microbiota, which in turn may also be a useful tool for maintaining optimal elemental homeostasis.

KEYWORDS: gut microbiota, trace elements, essential elements, dysbacteriosis, diet.