Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2022, т. 122, №10, с. 57–65
https://doi.org/10.17116/jnevro202212210157

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2022, vol. 122, no. 10, pp. 57–65
https://doi.org/10.17116/jnevro202212210157

# Роль микробиоты человека в развитии нейродегенеративных заболеваний

© И.В. ЕПИШИНА, Е.В. БУДАНОВА

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Резюме**

Повышение качества жизни в развитых странах способствовало увеличению ее продолжительности, что привело к повышению количества зарегистрированных в мире случаев болезни Альцгеймера (БА) и болезни Паркинсона (БП). Сегодня в мире насчитывается 26,6 млн больных БА, и предполагают, что к 2050 г. число таких пациентов может увеличиться в 4 раза. В свою очередь БП в разных странах регистрируется среди людей старше 60—65 лет на уровне от 167 до 5703 на 100 тыс. населения. Исследования, проведенные в последние годы, позволили сформулировать основные механизмы работы оси «микробиота—кишечник—мозг», которые, как оказалось, могут определять риск развития некоторых нейродегенеративных заболеваний. В настоящем обзоре мы решили обобщить имеющуюся к настоящему моменту информацию о роли микробиоты в патологии нервной системы, сконцентрировав наше внимание на влиянии микробиоты кишечника на риск развития БА и БП. В ходе анализа публикаций показано, что окислительный стресс является одним из ключевых патогенетических механизмов развития нейродегенеративных заболеваний. Кроме того, при БА важную роль играет накопление в мозговой ткани пациентов липополисахаридов грамнегативных бактерий и амилоида микробного происхождения при нарушении проницаемости кишечного барьера. При возникновении же БП наибольшее значение имеют синтез бактериями микробиоты α-синуклеина и нейровоспаление. Знание этих механизмов позволит разработать препараты пробиотиков (так называемых психобиотиков), которые помогут снизить риск нейродегенерации при БА и БП.

***Ключевые слова:*** *кишечная микробиота, ось микробиота—кишечник—мозг, нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, психобиотики.*

**Информация об авторах:**
Епишина И.В. — https://orcid.org/0000-0003-2121-4975
Буданова Е.В. — https://orcid.org/0000-0003-1864-5635
**Автор, ответственный за переписку:** Епишина И.В. — e-mail: irisha.nyasha@mail.ru

**Как цитировать:**
Епишина И.В., Буданова Е.В. Роль микробиоты человека в развитии нейродегенеративных заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(10):57–65. https://doi.org/10.17116/jnevro202212210157

# A role of human microbiota in the development of neurodegenerative diseases

© I.V. EPISHINA, E.V. BUDANOVA

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Abstract**

Improving the quality of life in developed countries has contributed to an increase in its duration, which has led to an increase in the number of reported cases of Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD) in the world. Today, there are 26.6 million patients with AD in the world and it is suspected that by 2050 the number of such patients may increase four times. Additionally, PD in different countries is recorded among people above 60-65 years old at a level of 167 to 5703 per 100.000 population. The latest studies have made it possible to formulate the main mechanisms of the «microbiota-gut-brain» axis associated with the pathogenesis of some neurodegenerative diseases. In this review, we summarize the currently available information on the possible role of the gut microbiota in the AD and PD development. It was shown that oxidative stress is one of the main pathogenetic mechanisms of the development of neurodegenerative diseases. In addition, the deposition of lipopolysaccharides of gram-negative bacteria and amyloid of microbial origin in the brain tissue of patients with impaired permeability of the intestinal barrier plays an important role in AD. In PD, the synthesis of α-synuclein produced by bacteria and neuroinflammation are of the greatest importance. Knowledge of these mechanisms will allow the development of psychobiotics, which will reduce the risk of neurodegeneration in AD and PD.

***Keywords:*** *Gut microbiota, the microbiota-gut-brain axis, Alzheimer Disease, Parkinson's Disease, neurodegenerative diseases, psychobiotics.*

**Information about the authors:**
Epishina I.V. — https://orcid.org/0000-0003-2121-4975
Budanova E.V. — https://orcid.org/0000-0003-1864-5635
**Corresponding author:** Epishina I.V. — e-mail: irisha.nyasha@mail.ru

**To cite this article:**
Epishina IV, Budanova EV. A role of human microbiota in the development of neurodegenerative diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(10):57–65. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202212210157

Микробиота — совокупность всех микробов, которые населяют организм человека. В организме взрослого человека насчитывают примерно 100 триллионов клеток микроорганизмов, бóльшая (около 80%) часть которых находится в кишечнике. Показано, что нормальная микробиота человека выполняет целый ряд полезных для организма функций: пищеварительную, метаболическую, иммуномодулирующую, регуляторную, антагонистическую. Она стимулирует регенерацию эпителиальных клеток кишечника, питает слизистую оболочку, производя короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) [1—5]. В последние годы также установлено, что нормальная микробиота играет роль в модуляции поведения человека. Так, например, показано, что до $^1/_2$ всего серотонина и дофамина в организме здорового человека синтезируют микробы. Как известно, недостаток этих веществ причастен к таким состояниям, как хронические боли, бессонница, тревожные состояния, синдром раздраженной кишки [6, 7]. Низкий уровень дофамина в организме человека обнаруживают при шизофрении, а также связывают с риском развития болезни Паркинсона (БП). Следовательно, состав кишечной микробиоты может быть индикатором состояния здоровья мозга [8].

Появление нового научного направления нейрогастроэнтерологии, объединяющего экспертов в различных областях медицины и биологии: гастроэнтерологии, психиатрии, микробиологии, фармакологии, иммунологии и поведенческой нейробиологии, помогло сформировать новые биологические концепции, главной среди которых является концепция оси «микробиота—кишечник—мозг», описывающая сложную двунаправленную систему связи между ЦНС и желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) [9]. Полагают, что микробиота кишечника и мозг взаимодействуют через эту ось, и нарушение ее функционирования может приводить к развитию нейродегенеративных расстройств [10, 11]. В настоящем обзоре мы сконцентрировали внимание на возможной роли микробиоты кишечника в развитии болезни Альцгеймера (БА) и БП.

Распространенность БА и связанной с ней деменции составляет примерно 5,7% среди лиц старше 65 лет [12]. В 2006 г. во всем мире зарегистрировано 26,6 млн случаев БА и предполагается, что к 2050 г. число больных может увеличиться в 4 раза [13]. Выявляемость БП в экономически развитых странах среди людей старше 60—65 лет составляет от 167 до 5703 на 100 тыс. населения [14]. Такие высокие показатели заболеваемости объясняют актуальность выбранной нами темы обзора, в котором проанализированы результаты исследований, доказывающих, что одной из причин развития нейродегенеративных заболеваний могут быть нарушения состава микробиоты кишечника.

Цель обзора — оценка потенциальной роли кишечной микробиоты в патогенезе развития нейродегенеративных заболеваний на примере БА и БП. Для выполнения поставленной цели использовались материалы статей из баз данных Scopus и NCBI Medline.

**Ось микробиота—кишечник—мозг**

Микробиота кишечника и ее метаболиты могут влиять на иммунный ответ и неврологические процессы хозяина через двунаправленную связь с ЦНС, которая получила название «ось микробиота—кишечник—мозг» [9, 15, 16]. Эту концепцию многократно исследовали при изучении влияния микробиоты на развитие синдрома раздраженного кишечника — функционального желудочно-кишечного расстройства, связанного со стрессом, а также на развитие депрессии, аутизма и нейродегенеративных заболеваний [17, 18]. Установлено, что структуру оси составляют ЦНС, нейроэндокринная и нейроиммунная системы, симпатическая и парасимпатическая ветви вегетативной нервной системы (ВНС), кишечная нервная система и кишечная микробиота [19]. Поскольку связь является двусторонней, сигналы от мозга могут влиять на моторные, сенсорные и секреторные модальности ЖКТ (нисходящее влияние), и, наоборот, висцеральные сообщения от ЖКТ могут влиять на функцию мозга (восходящее влияние) [16]. Регулируется эта связь на следующих уровнях: нервном (через блуждающий нерв или спинной мозг), метаболическом (КЖК, триптофан и др.), иммунном (цитокины) и эндокринном (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) ось) [20].

Когда речь идет о влиянии нервной системы, предполагается, что в основе взаимодействия кишечной микробиоты и ЦНС лежит влияние блуждающего нерва как связующего звена между ними. Блуждающий нерв представляет собой смешанный нерв, состоящий из 80% афферентных и 20% эфферентных волокон [20], который воспринимает и передает в ЦНС сигналы от периферических органов и микробиоты. Эти сигналы могут влиять на поведение, эмоции и когнитивные функции. В свою очередь нервная система инициирует ответ — адаптивный или дезадаптивный. Последний имеет существенное значение в развитии патологии со стороны ЖКТ и заболеваний нервной системы, включая расстройство аутистического спектра, БА и БП [21].

С другой стороны, существует и вагус-независимое влияние кишечной микробиоты на ЦНС, осуществляемое через иммунную систему. Кишечная микробиота может стимулировать продукцию и циркуляцию цитокинов, которые в свою очередь воздействуют на ЦНС [22]. Наиболее точно эту связь характеризуют синдромы анорексии, ангедонии или снижения болевого порога и замедления психомоторных функций [23]. Запущенная микробами активация иммунной системы в кишечнике изменяет его барьерную функцию, вызывает активацию кишечной нервной системы и изменение сенсомоторных функций [24]. Такие из-

менения усиливают интероцептивные сигналы, вызывающие усиление боли и беспокойства [24].

Действие микробиоты на ЦНС также осуществляется через ГГН ось. В результате развития стрессовой реакции организма под действием внешних и внутренних факторов активируется ось микробиота—кишечник—мозг вследствие секреции кортиколиберина в гипоталамусе, стимулирующего выработку адренокортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе, что вызывает образование кортизола в пучковой зоне коры надпочечников. ГГН ось тесно взаимодействует с микробиотой кишечника и контролирует различные процессы в организме в ответ на стресс. Влияние физического или эмоционального стресса на микробиоту хорошо изучено ранее. Так, например, в исследовании M. Bailey и соавт. [25] продемонстрировано влияние стресса на изменение профиля кишечной микробиоты. Стрессовым фактором являлось помещение агрессивного самца мыши в домашнюю клетку резидентных мышей, а объектом исследований были мыши, подавляемые агрессором. В ходе экспериментов было установлено, что воздействие стрессора значительно повлияло на микробиоту кишечника животных: способствовало снижению микробного разнообразия и численности ее нормальных представителей: снизило относительную численность бактерий рода *Bacteroides*, пропорционально увеличив относительную численность бактерий рода *Clostridium*. Также были выявлены стресс-индуцированные изменения численности *Coprococcus* spp., *Pseudobutyrivibrio* spp., *Dorea* spp. [25]. В другом аналогичном исследовании продемонстрировано, что даже кратковременное воздействие стресса может влиять на профиль микробиоты, изменяя качественный и количественный состав ее представителей [26].

Активация ГГН оси способна влиять на состав микробиоты кишечника и увеличивать проницаемость слизистого барьера ЖКТ [27]. Наличие дисбактериоза, вызывающего нарушение кишечной проницаемости, может привести к воспалению, выходящему за рамки ЖКТ, поскольку провоспалительные цитокины могут попадать в кровоток и достигать головного мозга [28]. Кортиколиберин, АКТГ и кортизол прямо или косвенно влияют на функции кишечника, состав и разнообразие микробиоты, а также стимулируют симпатическую нервную систему [29]. Стресс-индуцированные изменения в составе микробиоты кишечника могут быть вызваны и такими веществами, как норадреналин и дофамин, которые, как известно, стимулируют рост грамотрицательных бактерий. Повышенная кишечная проницаемость в свою очередь вызывает воспалительную реакцию за счет перемещения бактерий через стенку кишечника, известного как транслокация [27].

Стресс изменяет количество тучных и энтерохромаффинных клеток, лимфоцитов, а также вырабатываемых ими нейротрансмиттеров, которые участвуют в активации иммунной системы слизистых оболочек и дополнительно взаимодействуют с кишечной микробиотой [29]. Основные эффекты стресса на деятельность кишечника заключаются в изменении моторики ЖКТ, усилении висцерального восприятия, изменении желудочно-кишечной секреции, повышении кишечной проницаемости, отрицательном влиянии на регенеративную способность слизистой оболочки ЖКТ и ее кровоток, а также на кишечную микробиоту [30]. Кроме того, ГГН ось посредством высвобождения кортикостероидов, обладающих противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, регулирует ось мозг—иммунная система [31].

В свою очередь микробиота кишечника также влияет на ось кишечник—мозг через бактериальные продукты, которые могут стимулировать энтероэндокринные клетки к выработке некоторых нейропептидов, которые могут попадать в кровоток и/или напрямую влиять на нервную систему кишечника, активировать иммунные клетки, выделяющие цитокины, или активировать блуждающий нерв [32]. Основными метаболитами, секретируемыми в толстой кишке, являются КЖК: масляная кислота и ее соли, пропионат и уксусная кислота и ее соли, которые могут оказывать нейропротективный эффект, индуцируя образование глутатиона в нервных клетках и снижая синтез активных форм кислорода в митохондриях [33]. КЖК также мешают патологическим механизмам развития БА, таким как образование агрегатов растворимого β-амилоида, определяющего нейротоксичность и синаптическую дисфункцию, а значит, КЖК могут иметь значение для разработки пробиотиков, которые способны предупреждать развитие нейродегенеративных заболеваний [34]. Бактерии родов *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Roseburia* и *Faecalibacterium* являются важными составляющими микробиоты кишечника и производят большое количество бутирата, который может преодолевать гематоэнцефалический барьер и проявляет нейропротективные, прокогнитивные и антидепрессивные эффекты [35].

Кроме того, КЖК участвуют в нейротрансмиссии, поскольку модулируют синтез нескольких нейромедиаторов, регулирующих поведение и познание. В частности, масляная и пропионовая кислоты усиливают экспрессию тирозина и триптофангидроксилазы — ферментов, участвующих в синтезе дофамина, норадреналина и серотонина [36]. Некоторые виды бактерий могут продуцировать другие важные для мозга биологически активные соединения: фолат, серотонин, дофамин и гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) [18]. Фолат участвует в когнитивной деятельности с помощью различных механизмов, например за счет уменьшения воспаления и снижения уровня гомоцистеина [37]. Хроническое воспаление и повышенный уровень гомоцистеина связаны с нейродегенерацией, но наиболее важным фактором воздействия фолиевой кислоты на мозг является способность модулировать экспрессию генов с помощью механизма «включения/выключения» [38]. Фолат также поддерживает структуру и функции ювенильных клеток мозга [35].

Серотонин является нейромедиатором, обладает иммуномодулирующей активностью на периферии, участвует в регуляции моторики, секреции и чувствительности ЖКТ [32]. Примерно 90—95% серотонина вырабатывается из триптофана энтерохромаффинными клетками в кишечнике, где он оказывает локальное нейромодулирующее воздействие [39].

Дофамин — это нейромедиатор, участвующий в мотивации, памяти, внимании и даже регулировании движений тела. В настоящее время хорошо известно, что низкие уровни дофамина в головном мозге напрямую связаны с нейродегенеративными расстройствами, такими как БП [40].

ГАМК — главный тормозный нейротрансмиттер мозга, регулирующий многие физиологические и психологические процессы. В частности, тревога и депрессия связаны с дисфункциями в системе ГАМК [41]. Некоторые виды *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* продуцируют ГАМК из глутамата натрия и таким образом могут влиять на ось кишечник—мозг [42].

Также показано, что микробиота кишечника может стимулировать энтероэндокринные клетки к выработке не-

которых других нейропептидов, например нейропептиды YY (PYY) и Y (NPY), холецистокинин (CCK), глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), глюкагонопептид-2 (GLP-2) и вещество P. Эти вещества могут прямо влиять на кишечную нервную систему, а также попадать в кровоток и влиять на нервную проводимость, нейрогенез, нейровоспаление [43]. Например, PYY и GLP-1, связывающиеся с соответствующими рецепторами, расположенными в ядре солитарного тракта, расположенного в продолговатом мозге и гипоталамусе, вызывают чувство сытости, подавляя аппетит, и модулируют энергетические затраты [44]. В связи с этим агонисты GLP-1 используются в клинике для лечения сахарного диабета 2-го типа и ожирения [45]. Также GLP-1, вероятно, способен улучшать нейропластичность гиппокампа, улучшая познавательные способности [46], и стимулировать рецепторы, расположенные в миндалевидном теле и гиппокампе, оказывая, таким образом, анксиолитический и антидепрессивный эффекты [45].

Микробиота также может влиять на нервную систему в результате окислительного стресса, при котором происходят перекисное окисление липидов и повреждение нуклеиновых кислот и белков вследствие образования активных форм кислорода. Основными мишенями перекисного окисления липидов являются полиненасыщенные жирные кислоты, такие как арахидоновая и линолевая кислоты, липиды, которые в большом количестве обнаруживаются в клеточных мембранах нейронов [47].

Многие современные исследования механизмов развития нейродегенерации связывают ее с повреждающим воздействием свободных радикалов на плазмолемму нервных клеток, белки, митохондрии и генетический материал нейронов [48]. Например, гидроксильный радикал может необратимо повреждать ДНК вследствие окисления пуринов, пиримидинов и дезоксирибозы, но, прежде всего, именно митохондриальная ДНК склонна к окислительному повреждению, поскольку митохондрии являются основным местом образования активных форм кислорода [49].

Определенный тип микробиоты может усиливать воспаление мозга и уровень активных форм кислорода, а также способствовать аномальной агрегации белков, и, наоборот, поражение головного мозга различной этиологии приводит к изменению свойств кишечника и микробиоты. Были проведены исследования, целью которых было изучить связь метаболизма микробиоты с образованием веществ, способных индуцировать окислительный стресс в организме [50]. В ходе исследований было продемонстрировано, что высокое потребление нитратов увеличивает концентрацию нитритов, которые лактобациллы и бифидобактерии, находящиеся в кишечнике, способны превращать в оксид азота (II), одновременно увеличивая его высвобождение эпителиальными клетками кишечника хозяина [51]. В свою очередь стрептомицеты и бациллы кишечника продуцируют оксид азота (II) из L-аргинина с помощью NO-синтетазы [51]. Известно, что оксид азота (II) является основным нейротрансмиттером неадренергической нехолинергической кишечной нервной системы. В то время как небольшие концентрации NO выполняют нейропротективную функцию, чрезмерное его образование связано с нейровоспалением, клеточным повреждением, дегенерацией аксонов и нейродегенеративными расстройствами, поскольку это вещество также является мощным окислителем [52]. Нейропротективные эффекты опосредуются нитрозилированием рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) и каспаз, ограничивая эксайтотоксичность (патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов, способных гиперактивировать NMDA- и AMPA-рецепторы) и апоптоз [53, 54]. Механизм токсичности NO связан с его взаимодействием с активными формами кислорода, что приводит к образованию высокореактивных пероксинитрита, перекиси водорода, ионов гипохлорита и гидроксильного радикала. Повышенные уровни NO также подавляют секрецию нейротрофического фактора головного мозга, снижая выживаемость нейронов и синаптогенез [53—55].

Более того, микробиота может также продуцировать нейротоксические вещества (такие как липополисахариды и амилоидные белки), которые могут достигать ЦНС через системный кровоток или блуждающий нерв, способствуя активации микроглии и приводя к нейровоспалению вследствие увеличения производства активных форм кислорода в ЦНС и делая нейроны более восприимчивыми к окислительному стрессу [56]. Поскольку мозг использует большое количество кислорода, составляющее около 20% от общего потребления кислорода организмом в целом, он также вырабатывает значительное количество активных форм кислорода. В головном мозге есть области с высоким уровнем железа, которое используется для образования еще бóльшего количества гидроксильных радикалов. Это увеличение продукции активных форм кислорода встречает более высокая концентрация полиненасыщенных жирных кислот, что делает мозг восприимчивым к окислительному стрессу [57].

Чтобы противодействовать окислительным атакам, клетки мозга наделены надежной антиоксидантной защитой, включая супероксиддисмутазу и систему глутатиона [49]. Однако когда возникает дисбаланс между производством свободных радикалов и детоксикацией, образование активных форм кислорода может подавлять антиоксидантную защиту, что приводит к нарушениям функций нейронов. Это явление наблюдается при многих патологических процессах, связанных с дисфункцией митохондрий, а также при старении [58].

Таким образом, можно предположить, что окислительный стресс является одним из ключевых патогенетических механизмов развития нейродегенеративных заболеваний, таких как БА и БП. Все эти пути (нервный, метаболический, эндокринный и иммунный) совместно воздействуют на мозг, влияя на его физиологию, включая нейротрансмиссию и нейрогенез, и, вероятно, участвуют в развитии нейровоспаления, которое и приводит к дегенерации нервной ткани.

### Кишечная микробиота как фактор риска развития болезни Альцгеймера

БА — хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся тремя основными группами симптомов. Первая группа клинических проявлений БА (когнитивная дисфункция) включает нарушение памяти, языковые трудности и исполнительную дисфункцию, т.е. потерю навыков планирования более высокого уровня и интеллектуальной координации. Вторая группа включает психиатрические симптомы и поведенческие расстройства, называемые некогнитивными симптомами, — депрессию, галлюцинации, бред, возбуждение. Третья группа симптомов — трудности выполнения повседневной деятельности, которая включает «инструментальную деятельность» для более сложных видов деятельности, таких как вождение автомобиля и покупки, и «базовую» — для одевания и приема пищи без посторонней помощи [59].

Ключевым объективным признаком заболевания является отложение в мозговой ткани β-амилоида с последующим образованием бляшек и нейрофибриллярных клубков, состоящих из гиперфосфорилированного тау-белка [60, 61]. Тау-белок — хорошо растворимый белок, играющий важную роль в поддержании стабильности микротрубочек в аксонах нейронов. Сбалансированное фосфорилирование тау-белка связывает его с микротрубочками, собирает их и поддерживает структуру и стабильность нейронов. Однако гиперфосфорилирование тау-белка ведет к его агрегации и образованию парных спиральных нитевидных структур, известных как нейрофибриллярные клубки [62]. Этот процесс является результатом дисбаланса между активностью тау-киназ и тау-фосфатаз, приводящего к изменению конформации тау-белка [63]. Нейрофибриллярные клубки, образующиеся внутри нейрона, вызывают дезинтеграцию микротрубочек и нарушают аксональный транспорт в пораженных нейронах. Коллапс транспортной системы внутри нейронов приводит сначала к нарушению биохимической передачи сигналов между клетками, а затем к гибели самих клеток, что вызывает ретроградную дегенерацию [63].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования в последние годы показали роль микробиоты кишечника в развитии БА. Дисбактериоз кишечника, связанный со старением, сопровождается размножением грамотрицательных бактерий, нарушением проницаемости ЖКТ, что приводит к высвобождению липополисахаридов из погибших клеток и секреции амилоида представителями микробиоты с последующим проникновением этих микробных факторов через гематоэнцефалический барьер. Тем самым кишечная микробиота модулирует воспалительный сигнальный путь, способствуя нейровоспалению, повреждению нейронов, что в конечном итоге приводит к их гибели, что наблюдается при БА [64].

Бактерии, населяющие кишечник, могут секретировать большое количество амилоидов и липополисахаридов, способствующих модуляции сигнальных путей и выработке провоспалительных цитокинов, также связанных с патогенезом БА [65]. Бактериальные амилоиды отличаются от амилоидов ЦНС своей первичной структурой, но имеют сходство в третичной структуре [66]. Наиболее изученным бактериальным амилоидом является curli, производимый *Escherichia coli*. Появление бактериального амилоида в кишечнике может стимулировать иммунную систему к усилению иммунного ответа с эндогенным образованием амилоида в нейронах головного мозга [67]. В исследовании S. Chen и соавт. [68] подвергли пожилых крыс и трансгенных нематод *Caenorhabditis elegans* воздействию *E. coli*, продуцирующей внеклеточный бактериальный амилоидный белок curli. Результаты экспериментов показали, что такие крысы демонстрировали усиленное производство альфа-синуклеина в кишечнике и его агрегацию в головном мозге животных, что привело к усилению микроглиоза и астроглиоза. Кроме того, ученые наблюдали повышенную экспрессию TLR2, IL-6 и TNF-α в головном мозге этих животных. Результаты исследования доказывают, что бактериальный амилоид действует как триггер, инициирующий агрегацию альфа-синуклеина и в мозге, и в кишечнике, одновременно инициируя реакции врожденного иммунитета [68].

Современными исследованиями показано, что при дисбиозе кишечника и состояниях, сопровождающихся повышением проницаемости кишечного барьера (например, при воспалении), в крови повышается концентрация липополисахаридов. При проникновении инфекционных агентов через гематоэнцефалический барьер может произойти гибель нейронов из-за воспаления, оксидативного стресса и накопления липополисахаридов и амилоида микробного происхождения, что приводит к развитию признаков БА. Как известно, в наружной мембране клеточной стенки грамотрицательных бактерий находится липополисахарид, который может высвобождаться после гибели и дезинтеграции клеток бактерий [69]. Экспериментальное исследование на животной модели показало, что инъекция бактериального липополисахарида в IV желудочек мозга воспроизводит многие воспалительные и патологические признаки, наблюдаемые при БА [70]. А внутрибрюшинная инъекция липополисахаридов мышам приводила к длительному повышению уровня β-амилоида в области гиппокампа, что сопровождалось когнитивными нарушениями у таких животных [71].

Целью исследования A. Asti и L. Gioglio [72] было выяснить влияние бактериальных эндотоксинов на фибриллогенез β-амилоида. Исследование было проведено с помощью просвечивающей электронной микроскопии *in vitro*: изучали взаимодействие между фрагментом 25—35 β-амилиода и эндотоксином *E. coli* в различных концентрациях. Также фрагмент β-амилоида подвергался воздействию различных концентраций суспензии жизнеспособных интактных клеток *E. coli*. Результаты исследования подтвердили, что бактериальный липополисахарид способствует развитию амилоидного фибриллогенеза. Более того, эксперименты, проведенные с жизнеспособной суспензией *E. coli*, указывают на важность инфекционных событий в патогенезе БА, что может дать более детальное понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе патоген-опосредованного повреждения нейронов, и предложить новые профилактические и/или терапевтические стратегии, направленные на противодействие прогрессированию БА [72].

Y. Zhao и соавт. в своем исследовании [73] обнаружили присутствие липополисахаридов в лизатах гиппокампа и неокортекса, полученных от умерших пациентов с БА. Большая часть агрегации липополисахаридов наблюдалась в перинуклеарной области [74]. Установлено, что липополисахариды обычно колокализуются с β-амилоидом в амилоидных бляшках и вокруг сосудов в головном мозге [75]. Исследования подтвердили, что концентрация липополисахаридов в плазме у пациентов с БА значительно выше, чем у здоровых людей [76]. Также установлено, что липополисахариды активируют Toll-подобные рецепторы (TLR), экспрессируемые в микроглиальных клетках врожденной иммунной системы, которые распознают общие молекулярные паттерны, связанные с повреждениями или патогенами, так называемые PAMP [77]. Например, липополисахариды с рецептором CD14 и белком MD-2 активируют рецептор TLR4, способствующий воспалительной реакции, что опосредует иммунный ответ на белки β-амилоида, вызывая нейровоспаление [78, 79].

### Кишечная микробиота как вероятный фактор риска развития болезни Паркинсона

БП — хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся накоплением и агрегацией α-синуклеина в черной субстанции ЦНС и других нервных структурах; занимает второе место по распространенности среди пожилых пациентов после БА [80]. В настоящее время в мире БП страдают более 6 млн человек. По некоторым данным, за последнее десятилетие чис-

ло заболевших увеличилось вдвое и продолжает быстро расти по мере старения населения [81].

Прогрессирующая гибель дофамин-продуцирующих нейронов в черной субстанции приводит к снижению уровня дофамина и моторным нарушениям, таким как тремор, ригидность, нарушение равновесия и акинезия [82]. Выделяют также немоторные проявления со стороны ЦНС, ЖКТ, сердечно-сосудистой и мочеполовой систем [83]. Немоторные проявления, такие как потеря обоняния и вкуса, нарушение поведения во сне, связанное с быстрым движением глаз, и клинические признаки вегетативной дисфункции, могут предшествовать двигательным нарушениям и иногда доминировать в клинической картине [84]. Дисфункция кишечника включает слюнотечение, ослабление вкуса, нарушение глотания, процесса опорожнения желудка, потерю веса и запоры [85]. Основными морфологическими характеристиками БП являются потеря дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции и наличие в головном мозге нейритов Леви и телец Леви, которые состоят из аномальных агрегатов α-синуклеина [86].

Долгое время считалось, что БП связана исключительно с поражением черной субстанции ЦНС. Однако эта теория претерпела изменения, когда H. Braak и соавт. [87] показали, что уже на ранней стадии заболевания тельца Леви появляются в обонятельных луковицах, ретикулярной формации и ядрах шва. Кроме того, агрегаты α-синуклеина были обнаружены в нейронах сердца, слюнных желез, метасимпатической нервной системы ЖКТ, надпочечников и других органов [88]. Но наиболее ранним проявлением заболевания является поражение нейронов подслизистого слоя кишечника, клеток мейсснерова и аурбахова сплетений [88]. Таким образом, БП стоит рассматривать как мультисистемное заболевание. В связи с вовлечением кишечника при БП особенно интересно обратить внимание и изучить роль кишечной микробиоты как вероятного фактора риска развития этого нейродегенеративного заболевания. Учитывая раннее поражение ЖКТ и его дисфункцию, кишечник может служить органом-мишенью для действия некоторого экзогенного (алиментарного) фактора. Эта идея является частью гипотезы «двойного удара», представленной C. Hawkes и соавт. [89], согласно которой существует два пути проникновения нейротропного патогена в головной мозг. Первый (назальный) — антероградно, через обонятельные пути в височную долю; второй (желудочный) — ретроградно, через кишечные сплетения и преганглионарные волокна блуждающего нерва, вторичный по отношению к проглатыванию назального секрета со слюной [89].

Помимо инвазии патогена, есть не менее значимый патогенетический механизм развития БП — нейровоспаление с участием микроглии, отвечающей на центральные и периферические воспалительные стимулы. Так, D. Béraud и соавт. [90] в своем исследовании показали, что нейровоспаление при БП связано с активацией микроглии α-синуклеином посредством стимуляции выработки провоспалительных молекул и изменения экспрессии рецепторов TLR. Чрезмерно активная микроглия вызывает нейротоксические эффекты за счет избыточной продукции цитотоксических факторов, таких как супероксид, оксид азота (II), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и др. [91].

Представляется интересной теория участия микробиоты в нейродегенерации — концепция молекулярной мимикрии, предложенная R. Friedland [66]. Феномен микробной мимикрии, когда вирусы или бактерии могут имитировать нуклеотидные последовательности микроРНК и влиять на экспрессию белка, хорошо известен. R. Friedland предположил, что белки микробиоты могут иметь конформационно неправильную укладку, провоцировать воспаление, окислительный стресс и клеточную токсичность, приводящие к нейродегенерации. Однако инициирующие факторы, ответственные за создание этих неправильно свернутых белков, пока неизвестны. Автор полагает, что и БП, и БА связаны с образованием трансмиссивных самораспространяющихся прионоподобных белков. Сходство третичной белковой структуры может определять создание этих прионоподобных агентов посредством молекулярной мимикрии. Пути процессов молекулярной мимикрии, индуцированных бактериальным амилоидом при нейродегенерации, могут включать среди прочего TLR 2/1, CD14 и NF-κB. Кроме того, стимуляция микробиотой факторов врожденного иммунитета может усиливать воспалительную реакцию на амилоиды, образующиеся в мозговой ткани, такие как α-синуклеин и β-амилоид [72]. А церебральный амилоид, имитируя вирусные или бактериальные белки, приводит к активации глиальных клеток через рецепторы, что ведет к нейровоспалению [90, 92].

## Заключение

Таким образом, показано существование связи жизнедеятельности микробиоты человека и функционирования его нервной системы в рамках так называемой оси микробиота—кишечник—мозг и определены механизмы ее функционирования: нервный, метаболический, иммунный и эндокринный, взаимосвязанные и работающие двунаправленно. Изученные публикации наглядно демонстрируют, что микробиота может оказывать как позитивное, так и негативное влияние на патогенез развития заболеваний нервной системы. Среди ключевых механизмов развития нейродегенеративных заболеваний рассматривается окислительный стресс как результат метаболической активности кишечной микробиоты. Более того, микробиота может также продуцировать нейротоксические вещества (такие как липополисахариды и амилоидные белки), которые могут достигать ЦНС через гематоэнцефалический барьер или блуждающий нерв, способствуя активации микроглии и развитию нейровоспаления, что увеличивает производство активных форм кислорода в ЦНС и делает нейроны более восприимчивыми к окислительному стрессу.

Поскольку у пожилых пациентов отмечается связанное с возрастом сокращение биоразнообразия микробиоты, сопровождающееся относительным обилием протеобактерий и уменьшением количества бифидобактерий, это способствует возникновению деменции не только из-за значительного сокращения полезных КЖК, но и из-за нарушения метаболизма липидов [3]. В частности, бифидобактерии могут играть фундаментальную гипохолестеринемическую роль как напрямую, снижая абсорбцию и производство холестерина и облегчая его выведение с фекалиями, так и косвенно, повышая уровень лептина в сыворотке крови. Недавнее двойное слепое контролируемое исследование продемонстрировало, что лечение пациентов с БА пробиотиками, содержащими лактобациллы и бифидобактерии, нормализовало уровни триглицеридов в сыворотке крови и улучшало когнитивные функции [93].

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**
**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. Burger-van Paassen N, Vincent A, Puiman P, et al. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. *Biochemical Journal*. 2009;420(2):211-219. https://doi.org/10.1042/bj20082222
2. Nell S, Suerbaum S, Josenhans C. The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: lessons from mouse infection models. *Nature Reviews Microbiology*. 2010;8(8):564-577. https://doi.org/10.1038/nrmicro2403
3. Patrascu O, Béguet-Crespel F, Marinelli L, et al. A fibrolytic potential in the human ileum mucosal microbiota revealed by functional metagenomic. *Scientific Reports*. 2017;7:40248. https://doi.org/10.1038/srep40248
4. Ellis J, Karl J, Oliverio A, et al. Dietary vitamin K is remodeled by gut microbiota and influences community composition. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-16. https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1887721
5. LeBlanc J, Chain F, Martín R, et al. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microbial Cell Factories*. 2017;16(1):79. https://doi.org/10.1186/s12934-017-0691-z
6. Ressler K, Nemeroff C. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2000;12(S1):2-19. https://doi.org/10.1002/1520-6394(2000)12:1+<2::AID-DA2>3.0.CO;2-4
7. Nutt DJ. Neurobiological mechanisms in generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2001;62 Suppl 11:22-27.
8. Long-Smith C, O'Riordan K, Clarke G, et al. Microbiota-Gut-Brain Axis: New Therapeutic Opportunities. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2020;60:477-502. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628
9. Grenham S, Clarke G, Cryan J, Dinan T. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Frontiers in Physiology*. 2011;2:94. https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00094
10. Cenit M, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(30):5486. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i30.5486
11. Quigley E. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2017;17(12):94. https://doi.org/10.1007/s11910-017-0802-6
12. Rice DP, Fillit HM, Max W, et al. Prevalence, costs, and treatment of Alzheimer's disease and related dementia: a managed care perspective. *The American Journal of Managed Care*. 2001;7(8):809-818.
13. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi H. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2007;3(3):186-191. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.04.381
14. Алифирова В.М. Жукова Н.Г., Жукова И.А. и др. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в патогенезе болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):174-179. Alifirova VM, Zhukova NG, Zhukova IA, et al. A role of the gastrointestinal tract microbiota in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(11):174-179. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2016116111174-179
15. Bauer K, Huus K, Finlay B. Microbes and the mind: emerging hallmarks of the gut microbiota-brain axis. *Cellular Microbiology*. 2016;18(5):632-644. https://doi.org/10.1111/cmi.12585
16. Cryan J, O'Mahony S. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterology & Motility*. 2011;23(3):187-192. https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x
17. Peralta-Marzal L, Prince N, Bajic D, et al. The Impact of Gut Microbiota-Derived Metabolites in Autism Spectrum Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(18):10052. https://doi.org/10.3390/ijms221810052
18. Zhu X, Li B, Lou P, et al. The Relationship Between the Gut Microbiome and Neurodegenerative Diseases. *Neuroscience Bulletin*. 2021;37(10):1510-1522. https://doi.org/10.1007/s12264-021-00730-8
19. Mayer E. Gut feelings: the emerging biology of gut–brain communication. *Nature Reviews Neuroscience*. 2011;12(8):453-466. https://doi.org/10.1038/nrn3071
20. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12:49. https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049
21. Haney M, Ericsson A, Lever T. Effects of Intraoperative Vagal Nerve Stimulation on the Gastrointestinal Microbiome in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Comparative Medicine*. 2018;68(6):452-460. https://doi.org/10.30802/aalas-cm-18-000039
22. Banks W, Kastin A, Broadwell R. Passage of Cytokines across the Blood-Brain Barrier. *Neuroimmunomodulation*. 1995;2(4):241-248. https://doi.org/10.1159/000097202
23. Tillisch K. The effects of gut microbiota on CNS function in humans. *Gut Microbes*. 2014;5(3):404-410. https://doi.org/10.4161/gmic.29232
24. Ulluwishewa D, Anderson R, McNabb W, et al. Regulation of Tight Junction Permeability by Intestinal Bacteria and Dietary Components. *Journal of Nutrition*. 2011;141(5):769-776. https://doi.org/10.3945/jn.110.135657
25. Bailey M, Dowd S, Galley J, et al. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: Implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2011;25(3):397-407. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.023
26. Galley J, Nelson M, Yu Z, et al. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiology*. 2014;14(1):189. https://doi.org/10.1186/1471-2180-14-189
27. Farzi A, Fröhlich E, Holzer P. Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):5-22. https://doi.org/10.1007/s13311-017-0600-5
28. Kelly J, Kennedy P, Cryan J, et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2015;9:392. https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00392
29. Qin H, Cheng C, Tang X, Bian Z. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(39):14126-14131. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14126
30. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *Journal of physiology and pharmacology*. 2011;62(6):591-599.
31. Dantzer R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiological Reviews*. 2018;98(1):477-504. https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2016
32. Ceppa F, Izzo L, Sardelli L, et al. Gut-Microbiota Interaction in Neurodegenerative Disorders and Current Engineered Tools for Its Modeling. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10:297. https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00297
33. Silva Y, Bernardi A, Frozza R. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2020;11:25. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025
34. Ho L, Ono K, Tsuji M, et al. Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2017;18(1):83-90. https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1400909
35. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019;16(8):461-478. https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3
36. Nankova B, Agarwal R, MacFabe D, La Gamma E. Enteric Bacterial Metabolites Propionic and Butyric Acid Modulate Gene Expression, Including CREB-Dependent Catecholaminergic Neurotransmission, in PC12 Cells — Possible Relevance to Autism Spectrum Disorders. *PLoS One*. 2014;9(8):e103740. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103740
37. Ma F, Li Q, Zhou X, et al. Effects of folic acid supplementation on cognitive function and Aβ-related biomarkers in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2017;58(1):345-356. https://doi.org/10.1007/s00394-017-1598-5
38. Oikonomidi A, Lewczuk P, Kornhuber J, et al. Homocysteine metabolism is associated with cerebrospinal fluid levels of soluble amyloid precursor protein and amyloid beta. *Journal of Neurochemistry*. 2016;139(2):324-332. https://doi.org/10.1111/jnc.13766
39. Oh C, Namkung J, Go Y, et al. Regulation of systemic energy homeostasis by serotonin in adipose tissues. *Nature Communications*. 2015;6(1):6794. https://doi.org/10.1038/ncomms7794

40. Maiti P, Manna J, Dunbar G. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments. *Translational Neurodegeneration*. 2017;6:28. https://doi.org/10.1186/s40035-017-0099-z
41. Schousboe A, Waagepetersen H. GABA: Homeostatic and pharmacological aspects. *Progress in Brain Research*. 2007;160:9-19. https://doi.org/10.1016/s0079-6123(06)60002-2
42. Yunes R, Poluektova E, Dyachkova M, et al. GABA production and structure of gadB / gadC genes in Lactobacillus and Bifidobacterium strains from human microbiota. *Anaerobe*. 2016;42:197-204. https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.10.011
43. Cani P, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Current Opinion in Pharmacology*. 2013;13(6):935-940. https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.09.008
44. Bauer P, Hamr S, Duca F. Regulation of energy balance by a gut–brain axis and involvement of the gut microbiota. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2015;73(4):737-755. https://doi.org/10.1007/s00018-015-2083-z
45. Anderberg R, Richard J, Hansson C, et al. GLP-1 is both anxiogenic and antidepressant; divergent effects of acute and chronic GLP-1 on emotionality. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;65:54-66. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.11.021
46. Li L, Zhang Z, Holscher C, et al. (Val8) glucagon-like peptide-1 prevents tau hyperphosphorylation, impairment of spatial learning and ultra-structural cellular damage induced by streptozotocin in rat brains. *European Journal of Pharmacology*. 2012;674(2-3):280-286. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.11.005
47. Dumitrescu L, Popescu-Olaru I, Cozma L, et al. Oxidative Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;2018:2406594. https://doi.org/10.1155/2018/2406594
48. Butterfield D, Boyd-Kimball D. Oxidative Stress, Amyloid-β Peptide, and Altered Key Molecular Pathways in the Pathogenesis and Progression of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;62(3):1345-1367. https://doi.org/10.3233/jad-170543
49. Grimm A, Eckert A. Brain aging and neurodegeneration: from a mitochondrial point of view. *Journal of Neurochemistry*. 2017;143(4):418-431. https://doi.org/10.1111/jnc.14037
50. Luca M, Di Mauro M, Di Mauro M, et al. Gut Microbiota in Alzheimer's Disease, Depression, and Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:1-10. https://doi.org/10.1155/2019/4730539
51. Олескин АВ, Шендеров БА. Нейромодулирующие эффекты и мишени SCFA и газотрансмиттеров, продуцируемых симбиотической микробиотой человека. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2016;27:30971. Oleskin AB, Shenderov BA. Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota. *Microbial Ecology in Health & Disease*. 2016;27:30971. (In Russ.). https://doi.org/10.3402/mehd.v27.30971
52. Luca M, Luca A, Calandra C. The Role of Oxidative Damage in the Pathogenesis and Progression of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Oxidative Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis*.2015;2015(Article ID 504678):1-8. https://doi.org/10.1155/2015/504678
53. Tse J. Gut Microbiota, Nitric Oxide, and Microglia as Prerequisites for Neurodegenerative Disorders. *ACS Chemical Neuroscience*. 2017;8(7):1438-1447. https://doi.org/10.1021/acschemneuro.7b00176
54. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*. 2015;4:180-183. https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002
55. Kim G, Kim J, Rhie S, Yoon S. The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Experimental Neurobiology*. 2015;24(4):325-340. https://doi.org/10.5607/en.2015.24.4.325
56. Patel M. Targeting Oxidative Stress in Central Nervous System Disorders. *Trends in Pharmacological Sciences* 2016;37(9):768-778. https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.06.007
57. Maes M, Gałecki P, Talarowska M, et al. Mechanisms Underlying Neurocognitive Dysfunctions in Recurrent Major Depression. *Medical Science Monitor*. 2015;21:1535-1547. https://doi.org/10.12659/msm.893176
58. Grimm A, Mensah-Nyagan A, Eckert A. Alzheimer, mitochondria and gender. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016;67:89-101. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.04.012
59. Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ*. 2009;338:b158. https://doi.org/10.1136/bmj.b158
60. Jouanne M, Rault S, Voisin-Chiret A. Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: An attractive target for the development of novel therapeutic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;139:153-167. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.070
61. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1991;12(10):383-388. https://doi.org/10.1016/0165-6147(91)90609-v
62. Ahmadian N, Hejazi S, Mahmoudi J, et al. Tau Pathology of Alzheimer Disease: Possible Role of Sleep Deprivation. *Basic and Clinical Neuroscience Journal*. 2018;9(5):307-316. https://doi.org/10.32598/bcn.9.5.307
63. Iqbal K, del C. Alonso A, Chen S, et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*. 2005;1739(2-3):198-210. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2004.09.008
64. Kesika P, Suganthy N, Sivamaruthi B, Chaiyasut C. Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease. *Life Science*. 2021;264:118627. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118627
65. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;58(1):1-15. https://doi.org/10.3233/jad-161141
66. Friedland R. Mechanisms of Molecular Mimicry Involving the Microbiota in Neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015;45(2):349-362. https://doi.org/10.3233/jad-142841
67. Friedland R, Chapman M. The role of microbial amyloid in neurodegeneration. *PLoS Pathogens*. 2017;13(12):e1006654. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006654
68. Chen S, Stribinskis V, Rane M, et al. Exposure to the Functional Bacterial Amyloid Protein Curli Enhances Alpha-Synuclein Aggregation in Aged Fischer 344 Rats and Caenorhabditis elegans. *Scientific Reports*. 2016;6:34477. https://doi.org/10.1038/srep34477
69. Whitfield C, Trent M. Biosynthesis and Export of Bacterial Lipopolysaccharides. *Annual Review of Biochemistry*. 2014;83:99-128. https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060713-035600
70. Hauss-Wegrzyniak B, Vraniak P, Wenk G. LPS-induced neuroinflammatory effects do not recover with time. *Neuroreport*. 2000;11(8):1759-1763. https://doi.org/10.1097/00001756-200006050-00032
71. Kahn M, Kranjac D, Alonzo C, et al. Prolonged elevation in hippocampal Aβ and cognitive deficits following repeated endotoxin exposure in the mouse. *Behavioural Brain Research*. 2012;229(1):176-184. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.01.010
72. Asti A, Gioglio L. Can a Bacterial Endotoxin be a Key Factor in the Kinetics of Amyloid Fibril Formation? *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014;39(1):169-179. https://doi.org/10.3233/jad-131394
73. Zhao Y, Jaber V, Lukiw W. Secretory Products of the Human GI Tract Microbiome and Their Potential Impact on Alzheimer's Disease (AD): Detection of Lipopolysaccharide (LPS) in AD Hippocampus. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017;7:318. https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00318
74. Zhao Y, Cong L, Jaber V, et al. Microbiome-Derived Lipopolysaccharide Enriched in the Perinuclear Region of Alzheimer's Disease Brain. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:1064. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01064
75. Zhan X, Stamova B, Jin L, et al. Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology. *Neurology*. 2016;87(22):2324-2332. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003391
76. Zhang R, Miller R, Gascon R, et al. Circulating endotoxin and systemic immune activation in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS). *Journal of Neuroimmunology*. 2009;206(1-2):121-124. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.09.017
77. Lukiw W. Bacteroides fragilis Lipopolysaccharide and Inflammatory Signaling in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:1544. https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01544
78. Zhao Y, Dua P, Lukiw W. Microbial Sources of Amyloid and Relevance to Amyloidogenesis and Alzheimer's Disease (AD). *Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism*. 2015;5(1):177. https://doi.org/10.4172/2161-0460.1000177
79. Fassbender K, Walter S, Kühl S, et al. The LPS receptor (CD14) links innate immunity with Alzheimer's disease. *The FASEB Journal*. 2004;18(1):203-205. https://doi:10.1096/fj.03-0364fje

80. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, et al. Epidemiology of Parkinson's disease. *Revue neurologique (Paris)*. 2016;172(1):14-26. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.09.012

81. Dorsey E, Elbaz A, Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2018;17(11):939-953. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30295-3

82. Shulman J, De Jager P, Feany M. Parkinson's Disease: Genetics and Pathogenesis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2011;6(1):193-222. https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130242

83. Cersosimo M, Raina G, Pecci C, et al. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms. *Journal of Neurology*. 2013;260(5):1332-1338. https://doi.org/10.1007/s00415-012-6801-2

84. Goldstein D, Sewell L, Sharabi Y. Autonomic dysfunction in PD: A window to early detection? *Journal of the Neurological Sciences*. 2011;310(1-2):118-122. https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.04.011

85. Pfeiffer R. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(1):10-15. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.08.003

86. Abeliovich A, Gitler A. Defects in trafficking bridge Parkinson's disease pathology and genetics. *Nature*. 2016;539(7628):207-216. https://doi.org/10.1038/nature20414

87. Braak H, Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 2003;24(2):197-211. https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9

88. Braak H, de Vos R, Bohl J, et al. Gastric α-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neuroscience Letters*. 2006;396(1):67-72. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.11.012

89. Hawkes C, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2007;33(6):599-614. https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x

90. Béraud D, Maguire-Zeiss K. Misfolded α-synuclein and toll-like receptors: therapeutic targets for Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2012;18:S17-S20. https://doi.org/10.1016/s1353-8020(11)70008-6

91. Block M, Zecca L, Hong J. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience*. 2007;8(1):57-69. https://doi.org/10.1038/nrn2038

92. Trudler D, Farfara D, Frenkel D. Toll-Like Receptors Expression and Signaling in Glia Cells in Neuro-Amyloidogenic Diseases: Towards Future Therapeutic Application. *Mediators of Inflammation*. 2010;2010:497987. https://doi.org/10.1155/2010/497987

93. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Frontiers Research Foundation*. 2016;8:256. https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256

Поступила 21.03.2022
Received 21.03.2022
Принята к печати 11.04.2022
Accepted 11.04.2022