

## «КИШЕЧНИК-МИКРОБИОТА-МОЗГ» ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ГБУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет  
Минздрава России», г. Краснодар – Сочи, РФ

---

*В представляемой обзорной статье основное внимание сфокусировано на деменции и болезни Альцгеймера (БА) в связи с интенсивным распространением во всём мире этих социально значимых нейродегенеративных заболеваний, что расценивается ВОЗ как быстро нарастающая эпидемия. Обсуждается концепция и механизмы взаимосвязи кишечной микробиоты с мозгом по двусторонней оси «кишечник-микробиота-мозг» в патогенезе деменции и БА.*

*Отмечающийся сдвиг парадигмы в нейронауке и клинике нейродегенеративных заболеваний утверждает возможность предупреждения их развития и прогрессирования путём изменения диеты пациентов и применения пробиотиков, нормализующих состав кишечной микробиоты.*

**Ключевые слова:** *болезнь Альцгеймера, кишечная микробиота, профилактика, пробиотики.*

**A. T. Bykov, T. N. Malyarenko**

### **GUT-MICROBIOTA-BRAIN AXIS AND NEURODEGENERATIVE DISEASES**

*In the focus of this review are dementia and Alzheimer's disease (AD) in connection with the intensive spread of these socially significant neurodegenerative diseases throughout the world, what is regarded by WHO as a rapidly growing epidemic. The concept and mechanisms of the relationship of the intestinal microbiota with the brain on the bilateral axis "gut-microbiota-brain" in the pathogenesis of dementia and AD are discussed.*

*The marked shift of the paradigm in neuroscience and clinic of the neurodegenerative diseases confirms the possibility of preventing their development and progression by changing the diet of patients and using probiotics normalizing the composition of intestinal microbiota.*

**Keywords:** *Alzheimer's disease, intestinal microbiota, prevention, probiotics.*

---

Все болезни начинаются с кишечника

Гиппократ

**В** наши дни неинфекционные болезни как основная причина заболеваемости и смертности во всём мире стали превосходить по этому показателю инфекционные болезни. Оказалось, что патогенез многих неинфекционных заболеваний, в частности, психоневрологических, как было показано в последние годы, связан с дисбиозом огромного количества комменсальных микроорганизмов, входящих в состав кишечного микробиома. В представляемом нами обзоре основное внимание сфокусировано на связи кишечной микробиоты с болезнью Альцгеймера (БА) – фатальным дегенеративным заболеванием центральной нервной системы (ЦНС) с неуклонной гибелью нервных клеток. БА характеризуется прогрессирующим сенильной деменцией, на долю которой приходится 60–80 % всех видов приобретённой стойкой деградации мышления, познавательной деятельности, поведения и навыков повседневных действий [28]. Во всех странах распространение этого вида деменции и БА нарастает очень быстрыми темпами [29], но, судя по сообщениям Alzheimer's Association с 2009 по 2017, год интенсивность прироста заболеваемости более всего выражена среди населения со средним и низким уровнем дохода. В 2010 году в мире было 36 млн людей с деменцией, и ожидалось удваивание их количества каждые 20 лет. По данным ВОЗ прогнозируется, что к 2030 году суммарное число случаев деменции достигнет 75 млн, а к 2050 году – 131 млн. ВОЗ трактует эти цифры как отражение быстро нарастающей эпидемии [28]. Только в Китае число старых людей уже сейчас достигло беспрецедентного уровня, и к 2050 году по прогнозам Академии наук Китая среди них будет 8–12 млн пациентов с БА [13]. С постарением населения в большинстве стран распространение сенильной деменции и заболеваемость БА растёт из года в год, что серьёзно ухудшает физическое и ментальное здоровье и качество жизни старых людей, а также ложится тяжёлым бременем на их семьи и общество [13, 14, 28, 38]. Вместе с тем N. Hu et al. [13] высказали справедливое мнение, что исследование возникновения и прогрессирования БА только начинается. Недаром A. Winblad et al. [38] в большой обзорной статье 34 авторов (26 профессоров) из 9 стран, написанной с целью привлечения внимания политиков и правительств, а не только медиков, и опубликованной в журнале *Lancet Neurology*, подчеркнули приоритетность проблемы БА для науки и общества и дали ряд рекомендаций по улучшению качества помощи пациентам с БА, отметили социальную значимость этого заболевания и необходимость интеграции усилий различных специалистов, а также персонализированного подхода к его лечению и профилактике. Отметим, что исследования, проводимые коллективами авторов из разных Центров одной страны и, тем более, различных стран, позволяют получить наиболее достоверные данные. Именно они расцениваются ВОЗ как отвечающие требованиям доказательной медицины.

В последние годы продолжает интенсивно накапливаться информация, что многие нарушения в ЦНС, психоэмоциональные расстройства и психоневрологические заболевания связаны с дисбиозом кишечной микробиоты [8, 20]. Увеличивается также количество публикаций, подтверждающих и детализирующих ассоциации деменции и БА с композицией кишечной микробиоты [1, 6, 13, 14, 23]. Благодаря развитию концепции взаимосвязи

микробиоты кишечника с мозгом отмечается сдвиг парадигмы в нейронауке и клинике [19]. На год раньше под это подвели научную базу D. K. Rajpal и J. R. Brown [30], обратив внимание на роль модуляции микробиоты кишечника. На основании анализа данных литературы C. Schmidt [32] и X. Hu et al. [13] сочли возможным адаптировать высказывание Гиппократов, что все болезни начинаются с кишки, и постулировали в своих обзорах, что с кишечника начинается мышление и ментальное здоровье. И, следовательно, при профилактике развития и прогрессирования повреждающих следствий БА коррекция дисбиоза кишечной микробиоты может быть более результативна, особенно на начальных стадиях заболевания, по сравнению с традиционными методами лечения. Однако для разработки эффективных лечебно-профилактических воздействий, учитывающих роль кишечной микробиоты в развитии деменции и нейродегенеративных заболеваний и замедлении патологических процессов в ЦНС, необходимо понимание механизмов связи кишечной микробиоты и ЦНС.

#### **Ось «кишечник-микробиота-мозг» в патогенезе болезни Альцгеймера**

В своей обзорной статье A. J. Montiel-Castro et al. [22] обратили особое внимание на различные коммуникационные каналы между кишечной микробиотой и мозгом. Эти авторы считают, что сообщения о роли кишечной микробиоты в модуляции памяти и эмоционального возбуждения подтверждают наличие значимых взаимоотношений между interoцептивными стимулами и эволюцией высших когнитивных процессов, а также социального взаимодействия, в механизмах которого важную роль играют миелинизированные волокна *n. vagus*, что является ключевым для понимания неэндокринных основ социального поведения.

В описании своей схемы компонентов функциональной оси «кишечник-микробиота-мозг» A. J. Montiel-Castro et al. [22] отмечают, что двусторонние взаимосвязи кишечной микробиоты и ЦНС поддерживаются прямыми и непрямыми сигнальными путями, включая эндокринные, иммунные и невральные пути.

К *афферентной* части этого взаимодействия относятся: лимфоциты, высвобождающие цитокины, которые могут обладать эндокринным или паракринным действием; чувствительные волокна *n. vagus*, которые могут активироваться кишечными пептидами, высвобождающимися энтероэндокринными клетками (модуляция кишечной микробиоты при использовании *Lactobacillus rhamnosus* стимулирует транскрипцию рецепторов ГАМК и вызывает поведенческие и психологические реакции, выражено зависящие от подключения *n. vagus*);

нейротрансмиттеры или их предшественники, обладающие эндокринным или паракринным эффектом и представляющие метаболиты кишечных бактерий, которые могут достигать эпителия кишки (независимо от *n. vagus* кишечная микробиота оказывает глубокое влияние на несколько нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, таких как моноамины, серотонин, ГАМК и мозговой нейротрофический фактор [3]). Установлено, что некоторые специфические штаммы кишечных бактерий вырабатывают и секретируют нейротрансмиттеры, включая ГАМК, ацетилхолин, катехоламины, мелатонин, гистамин. Как показано на экспериментальных моделях, эти нейротрансмиттеры могут передавать метаболические сигналы в ЦНС через

энтерохромаффинные клетки и/или энтеральные нервные волокна, но пока не выяснено, действуют ли они также центрально, через систему циркуляции;

дискретная невральная сеть, включающая миндалину и инсулярную кору как главные интеграторы висцеральных притоков.

Установлено также, что некоторые кишечные бактерии, например, цианобактерии, могут продуцировать нейротоксины, ассоциирующиеся с развитием у человека бокового амиотрофического склероза, болезней Альцгеймера, Паркинсона и других нейродегенеративных патологий. Например, так называемый эндотоксин – липополисахарид (ЛПС) при неповреждённом кишечном барьере заблокирован, он отделён от системного циркуляторного русла слоем тесно прилегающих друг к другу клеток кишечного эпителия. При нарушении межклеточных связей нарастает проницаемость кишечного барьера, ЛПС выходит в этом месте из кишки, и в таких случаях концентрация его в плазме крови повышается: у пациентов с БА уровень этого эндотоксина в плазме в 3 раза выше, чем у представителей группы контроля, наблюдается прогрессирование заболевания.

На экспериментальных моделях показано, что пролонгированное накопление в гиппокампе поступающего бактериального А $\beta$  (амилоида  $\beta$ ), увеличение его нейрональной выработки и нарушение выведения из мозга через гемато-энцефалический барьер также приводит к гибели нервных клеток и когнитивному дефициту с серьёзным дефектом памяти.

Активация гипоталамуса сигналами от кишечной микробиоты включает эфферентную ветвь оси «микробиота-кишечник-мозг», звеньями которой являются:

кортикостероиды, высвобождающиеся в результате активации гипоталамо-гипофизарно-адренальной оси, и которые модулируют композицию кишечной микробиоты;

нейротрансмиттеры: нейрональная эфферентная активация может вызвать так называемый противовоспалительный холинергический рефлекс и/или симпатическую активацию, что высвобождает классические нейротрансмиттеры, которые могут напрямую воздействовать на состав кишечной микробиоты, а также на моторику кишки.

Включению эфферентной ветви коммуникаций между кишечной микробиотой и мозгом способствуют стресс и эмоции. В условиях стресса/дистресса, в том числе, социального, может нарушаться профиль кишечной микробиоты с ограничением её разнообразия и количества бактерий, а также функций комменсалов [9]; при этом создаются предпосылки для транслокации видов бактерий, вызывающих воспаление, например, *Clostridia*, и уменьшение пропорции противовоспалительных штаммов, как *Lactobacillus*. Сигналы по нисходящей ветви оси могут вызывать не только негативные эффекты: они, например, способствуют восстановлению проницаемости кишечного барьера, запуская выработку муцина. В целом ЦНС влияет на микробиоту главным образом через автономную нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-адренальную ось; ключевая роль в этом взаимодействии принадлежит кишечной микробиоте.

На основании анализа данных клинических серий разных исследователей А. J. Montiel-Castro et al. [22] подытоживают, что при определённых условиях функционирования оси 'кишечник-микробиота-мозг' может негативно влиять на здоровье человека, обуславливая различные нарушения психоневрологических функций. К настоящему

времени получено множество подтверждений, что в патогенезе деменции и БА участвует взаимодействие генетических и внешнесредовых факторов, влияющих на композицию кишечной микробиоты. Если, по крайней мере, гены и старческий возраст представляют немодифицируемые факторы риска деменции и БА, то на развитие этих заболеваний также влияют модифицируемые факторы риска, такие как длительный контакт с токсикантами, соматические заболевания, нездоровый образ жизни человека и другие, например, образование. Негенетические факторы взаимодействуют с генетической предрасположенностью к БА, что вносит дополнительный вклад в её патогенез, причём X. Hu et al. [13] считают, что внешние факторы более важны для развития БА, чем генетическая предрасположенность.

К. Tillisch [35], через год после А. J. Montiel-Castro с соавторами, также схематично отразила потенциальные пути коммуникации между кишечной микробиотой и мозгом, уделив внимание ряду других аспектов. Многообразный приток с периферии, отметила она, может вызвать центральную модуляцию настроения, болевой чувствительности, когнитивных функций и поведения. Одна из форм вагусно-независимой коммуникации между микробиотой и ЦНС реализуется через иммунную систему. Системная иммунная модуляция кишечной микробиотой стимулирует циркулирующие цитокины, которые, в свою очередь, могут влиять на функцию мозга, приводя к снижению болевой порога, замедлению психомоторики, анорексии, ангедонии. Опосредованная микробами локальная иммунная активация в кишечнике может ассоциироваться с изменённой функцией кишечного барьера, возбуждением энтеральной нервной системы и модуляцией сенсорной моторной функции кишки. Повышение чувствительности кишки, усиление interoцептивных сигналов может спровоцировать ощущение боли, тревожности или депрессии. Снижение локальной и периферической иммунной активности приводит, наоборот, к проявлению ощущения дистестивного и, как следствие, – общего well-being.

Экспериментальные серии показали, что в отсутствие нормальной кишечной микробиоты нарушается развитие гипоталамо-гипофизарно-адренальной оси, изменяется реактивность на стресс и уменьшается выработка гиппокампом нейротрофического фактора мозга. При нормально функционирующей микробиоте её двусторонние системные коммуникации с мозгом реализуются через гипоталамо-гипофизарно-адренальную ось, нейротрансмиттеры и бактериальные метаболиты. Влияние кишечной микробиоты на гипоталамо-гипофизарно-адренальную ось у человека ещё мало изучено [Tillisch, 2014], хотя единичные исследования, демонстрирующие уменьшение кортизола в моче и улучшения настроения здоровых взрослых людей после употребления пробиотиков подтверждают релевантность связи микробиоты с мозгом по этой оси.

Невральные коммуникации микробиоты кишечника с мозгом осуществляются по парасимпатическому пути, а при снижении активности n. vagus включаются симпатические нервы. Эндокринные, нейроэндокринные и связанные с воспалением сигналы, генерирующиеся кишечной микробиотой и специализированными клетками в кишечнике могут достичь мозга. В свою очередь, мозг может влиять на композицию и функцию микробиоты через эндокринные и невральные механизмы [20].

Известно, что при печёночной энцефалопатии аммиак и потенциальные нейротоксины, продуцирующиеся ки-

шечными бактериями, попадают в портальную систему и при плохой защитной функции печени восходят к ЦНС по оси 'кишечная микробиота-печень-мозг', вызывая нарушение сна, когнитивных функций и эмоциональной регуляции. Однако взаимодействие между кишечником и мозгом посредством вырабатываемых микробиотой метаболитов, попадающих в русло циркуляции, может быть не столь драматично. Например, в норме жирные кислоты короткой цепи, продуцируемые микробиотой, могут подавать в мозг сигналы сытости, триптофан влияет на уровень циркулирующего серотонина и настроение человека. Изменение в композиции кишечной микробиоты может привести к прямому улучшению симптоматики через локальные воздействия на функции кишечника, такие как моторика или секреция. Улучшенное ощущение желудочно-кишечного well-being на фоне центральных эффектов изменённой иммунной или гипоталамо-гипофизарно-адреналовой функции может модулировать симптомы, связанные с болью, тревожностью, депрессией или с дискомфортом, не связанным с пищеварением [35]. Что касается иммунологического сигнального пути, то комменсальная микробиота вызывает аутореактивность периферических иммунных клеток (и от них идёт информация к ЦНС) и системное высвобождение иммунного фактора, который является основной причиной депрессии.

Таким образом, в описываемом взаимодействии кишечник-мозг важно не только восходящее воздействие кишечной микробиоты на ЦНС, но и нисходящие эффекты от ЦНС на микробиоту. Медиаторы стресса могут изменить проницаемость кишечного барьера и восстановить его целостность. Эти медиаторы могут также изменить заселение слизистой оболочки кишки бактериями, что приводит к изменению профиля микробиоты. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что ограничения (вынужденное поведение, уменьшение жизненного пространства) и социальный стресс, например, отлучение от матери, изоляция особей вызывают нарушение композиции кишечной микробиоты. Возможно, примером влияния социальных и других ограничений, а также изменения привычных условий жизнедеятельности, питания и других на состав кишечной микробиоты, являются данные НАСА по дисрегуляции иммунного статуса, композиции микробиоты и нарушения когнитивного поведения у космонавтов при длительном пребывании на орбите, на что обратили внимание W. H. Moos et al. [23]. Было высказано мнение, что длительный полёт, на Марс, например, может привести к катастрофическим последствиям для ЦНС и ВНС [21], и что для их предупреждения необходимо своевременно применять методы упреждающей модификации кишечной микробиоты, например, пробиотиками.

#### **Пробиотики, диета и БА: превентивный аспект**

Приведенные нами примеры связи мозга с микробиотой кишечника демонстрируют целесообразность модуляции её состава для профилактики и лечения психоневрологических нарушений и нейродегенеративных заболеваний, особенно у стареющих индивидов, используя пробиотики и модификацию диеты.

Нарастает количество исследований, подтверждающих, что симбиотические микробы человека являются важными внешнесредовыми факторами защиты, влияющими на здоровье человека. Согласно постоянно дополняющимся данным (но и то, что уже известно, потрясает),

95 % комменсальных микроорганизмов, живущих в кишечнике, способствуют перевариванию пищи, активируют некоторые лекарственные препараты, модулируют экспрессию генов, участвуют в регуляции развития мозга, вырабатывают жирные кислоты короткой цепи, а также желчные кислоты, генерируют молекулы, снижающие воспаление, играют фундаментальную роль в развитии, функции и тренировке иммунной системы организма, метаболизируют токсины, защищают кишечник от патогенных бактерий и составляют живой барьер между человеком и внешним миром [23]. В одном из обзоров литературы 2017 года было подытожено, что перспективными средствами манипуляции микробиотой пациентов с БА являются пребиотики, пробиотики и синбиотики, а также пересадка микробиоты [14].

Пробиотики – живые непатогенные микроорганизмы из сообщества кишечной микробиоты, которые при употреблении их в адекватном количестве в составе капсул, таблеток или пищевых добавок из комплексов главным образом молочнокислых бактерий изменяют её композицию и оказывают благотворное влияние на здоровье человека. Бактериальные штаммы, добавляемые в основном в молочные продукты, обычно принадлежат к генерациям *Lactobacilli*, *Lactococci* и *Bifidobacteria* или дрожжам – *Saccharomyces*. Пробиотики продуцируют важные витамины, как фолиевая кислота и витамин С, которые, как известно, действуют как антиоксиданты, а также лактазу. Некоторые пробиотики вырабатывают антиоксидантные полиамины, которые проявили свою эффективность при лечении различных возраст-зависимых заболеваний, в частности нейродегенеративных [37]. Пробиотики выполняют и микробиологические функции, предупреждая заселение кишки патогенами, подавляя их рост и развитие вырабатываемыми комменсальными бактериями молочной, пропионовой, уксусной кислотами, бактериоцинами и реактивными формами кислорода [37]. Они регулируют кишечный транзит и восстановление барьера кишки, играют важную роль в регуляции врождённого и адаптивного иммунитета.

Композиция и функции кишечной микробиоты постоянно адаптируются к диете индивидов, внося вклад в сохранение метаболического и ментального здоровья человека [10]. Эти аспекты только начинают проясняться с современных позиций, считают W. H. Moos et al. [23]. Однако уже убедительно показано, что коррективная функциональной композиции кишечной микробиоты при нейродегенеративных заболеваниях модуляцией питания может содействовать лечебному воздействию и повысить его результативность [16, 18].

Сохранение здорового состояния кишечной микробиоты необходимо для поддержания метаболической активности мозга, поэтому так важно применение в диете микронутриентов, объединяемых дефиницией 'психонутриенты' или 'психобиотики' [39] и рекомендуемых для включения в пищевую рацион как 'пища для мозга' или 'пища для мышления' [25, 40]. По возможности, желательна модификация образа жизни. Например, дозированная физическая активность людей пожилого и старческого возраста повышает кровоток в мозге и, следовательно, может улучшить перфузию мозга микронутриентами, абсорбируемыми в кишечнике и внести вклад в лечение ментальных расстройств.

Роль диеты в развитии и профилактике заболеваний всегда находилась в центре внимания специалистов

по восстановительной медицине. Новые данные показали, что влияние диеты на здоровье мозга обусловлено тем, что определённая диета может в большей мере подходить или не подходить индивидуальному энтеротипу человека (*Bacteroides*, *Prevotella* или *Ruminococcus*), или изменить композицию и функции кишечной микробиоты в нужном направлении при использовании пищевых добавок с пробиотиками. Энтеротип *Bacteroides* обеспечивает главным образом ферментацию углеводов и протеина. Энтеротип *Prevotella* включает штаммы, способные деградировать растительные полисахариды и гликопротеиды в слизистом слое кишки и взаимодействовать с иммунной системой. *Ruminococcus* энтеротип обогащён штаммами, которые способствуют деградации муцина и помогают клеткам усваивать сахара. Энтеротип формируется независимо от генетической основы, расы, пола, индекса массы тела, возраста, но выражено ассоциируется с долговременным диетическим паттерном индивида. *Bacteroides* энтеротип сильно связан с эксцессивным потреблением человеком протеина и животного жира, а *Prevotella* энтеротип – с употреблением большого количества углеводов.

Диета обычно тесно связана с риском БА. Омега 3 полиненасыщенные жирные кислоты являются жизненно важными для нормальной функции нейронов и всего мозга, а низкое содержание этих кислот в организме может ассоциироваться с нейродегенеративными заболеваниями, включая БА. Диетические жирные кислоты – один из главных источников углерода для кишечной микробиоты, которая может быть участником их абсорбции в кишечнике. Омега 3–6 жирные кислоты из продуктов питания могут прямо или косвенно модулировать композицию кишечной микробиоты и влиять на функции мозга и на иммунную систему человека. Здоровая кишечная микробиота способствует абсорбции этих диетических жирных кислот и может снизить риск БА. И наоборот, дисфункциональная кишечная микробиота уменьшает абсорбцию омега 3–6 жирных кислот, может нарушить композицию микробиоты и повысить риск БА.

Эпидемиологические исследования показали, что БА и когнитивные нарушения чаще встречаются у людей с низкой приверженностью к Средиземноморской диете. У людей, придерживающихся этой диеты, риск БА ниже, отмечается тренд воспалительных биомаркёров и нормализация кишечной микробиоты с увеличением *Bacteroidetes* и *Clostridium* и уменьшением *Proteobacteria* и *Bacillaceae*. Таким образом, Средиземноморская диета может играть важную роль в контроле когнитивных расстройств и БА через восстановление сбалансированности композиции кишечной микробиоты [4].

Установлено, что разнообразие кишечной микробиоты напрямую зависит от состава употребляемой человеком пищи. Кишечная микробиота играет важную роль в дието-индуцированном увеличении или уменьшении риска БА, однако необходимо дальнейшее детальное изучение этого механизма для разработки наиболее эффективных превентивных стратегий, считают исследователи из Академии наук Китая [13].

Во многих сериях прослежена связь между особенностями питания индивида, микробиотой кишечника и состоянием мозга [24, 26]. Неадекватное питание может увеличить риск развития БА, в том числе в связи с нарушением состава микробиоты. При длительном следовании Западной диете с большим содержанием жиров

и сахаров происходят неблагоприятные изменения в микробиоте кишечника с увеличением содержания в ней клостридий, которые, проникая через гематоэнцефалический барьер, вызывают структурно-функциональное повреждение участков ткани мозга и развитие нарушения его пластичности, когнитивного обеднения и деменции. Кроме того, предпочтение диеты с большим содержанием углеводов и частое употребление закусок, содержащих трансжиры, а также увлечение подслащенными газированными прохладительными напитками приводит к выраженному снижению разнообразия состава микробиоты, что неблагоприятно сказывается на состоянии здоровья человека и его мозга. И наоборот, приверженность к здоровым диетам с регулярным употреблением фруктов, овощей и йогурта или простокваши, ассоциируется с оптимизацией состава микробиоты кишечника и уменьшением проявлений деменции у людей старше 65 лет [17].

По мнению А. Swaminathan и G. A. Jicha [34] и M. Prince et al. [28], стратегия воздействия на организм индивидов групп риска по БА через коррекцию питания ещё находится «в состоянии младенчества». Однако считаем целесообразным обратить внимание на некоторые данные по значимости этого направления. Так, например, доказано, что по сравнению с изучением влияния на здоровье человека отдельных микронутриентов или их простого сочетания, более эффективен подход широкого исследования роли различных диет в целом, во взаимодействии всех составляющих их компонентов [2]. Многократно описанная и часто применяемая исследователями и клиницистами Средиземноморская диета (СЗМ-диета) может быть эффективной и в предупреждении развития и прогрессирования БА [26]. Эпидемиологические исследования показали, что приверженность населения к СЗМ-диете ассоциируется с меньшей смертностью пациентов с БА, и этот эффект проявляется тем больше, чем дольше соблюдается эта и подобные ей диеты. Оливковое масло, важный компонент СЗМ диеты, богато биологически активными компонентами, в том числе, олеоканталом, обладающим способностью ингибировать тау-протеин, нарушать структуру нейротоксических белков, в чём заключаются его потенциально защитные свойства по отношению к БА. Большая приверженность к СЗМ-диете ассоциируется с более низким риском БА и с более медленным прогрессированием симптомов умеренного когнитивного обеднения до полного развёртывания БА.

Большие надежды, подкреплённые результатами исследований последних лет, возлагаются на использование так называемой MIND-диеты [24], сочетающей компоненты СЗМ-диеты с уже хорошо известной DASH-диетой (против гипертонии). Исследования, проведенные в университете Чикаго с 1997 по 2015 год на 923 волонтерах 58–98 лет, показали, что индивиды, придерживающиеся этой комплексной диеты, имели в среднем на 53 % меньший риск БА по сравнению с контрольной группой. Использование комплексной MIND-диеты для предупреждения БА в старческом возрасте намного эффективнее, чем применение СЗМ-диеты и DASH диеты по отдельности. Чем дольше и точнее соблюдалась MIND-диета, тем лучше был конечный результат; те участники программы, которые наиболее точно следовали данным им рекомендациям, были по состоянию когнитивных возможностей в среднем на 7,5 лет моложе своего возраста на дату обследования.

### Заключение

В основном в последние 2–3 года появились интересные сообщения из многих научных центров разных стран об активно функционирующей оси «кишечник-микробиота-мозг», объясняющие роль микробиоты человека в развитии деменции и БА [8]. Нейропатологические знаки БА включают внеклеточные  $\beta$ -амилоидные (А $\beta$ ) сенильные бляшки и внутриклеточные нейрофибриллярные клубки тау-протеина, причём амилоид может генерироваться микробами кишечника [12], что объясняет этот аспект роли микробиоты в патогенезе БА. Кроме того, процесс старения человека характеризуется постепенным снижением разнообразия и стабильности состава кишечной микробиоты, что обычно сопровождается уменьшением массы серого и белого вещества головного мозга, когнитивным обеднением старых людей и изменением их поведения [31]. Играет роль и биоэнергетический дефицит в клетках мозга при старении, что может вызывать уменьшение высвобождения синаптических нейротрансмиттеров с нарушением функции синапсов. Значима также гипоксия нервных клеток в связи с ухудшением кровоснабжения мозга, и поэтому признаки БА ярче проявляются, чаще всего, начиная с 65 лет и позже, хотя возможны и более ранние проявления заболевания, около 40 лет, особенно при наследственной предрасположенности.

Множество микробных клеток, составляющих микробиоту кишечника, секретируют большое количество амилоида, усугубляя амилоидное повреждение мозга стареющего организма и развитие БА. Кроме того, микробиота человека в целом активно вырабатывает липо-сахариды (эндогенные токсины) и другие провоспалительные агенты, облегчающие амилоидное повреждение ткани мозга, а также нейротоксический экссудат, способствующий нейродегенеративным процессам типа БА. Подчеркивается, что эта диффузная микробная система метаболически во много раз более активна, чем печень. Её даже называют модулятором пластичности мозга и когнитивных функций.

Однако в 2016 году в авторитетных журналах появились публикации из научных лабораторий разных стран, смягчающие негативную роль  $\beta$ -амилоида. В модельных исследованиях, проводимых в университетах и медицинских центрах США и Австралии, показано, что филаменты  $\beta$ -амилоида, окружая бактерии, проникающие в мозг лабораторных животных через гемато-энцефалический барьер, выполняют антибактериальную защитную функцию, эффективность которой в 100 раз больше пенициллина, поэтому  $\beta$ -амилоид рассматривается рядом исследователей как натуральный антибиотик. У кроликов, например,  $\beta$ -амилоид практически не обнаруживается в ткани мозга вплоть до начала старения, но он немедленно начинает активно накапливаться в ней при инфицировании мозга. Профессор Rudolf Tanzi, более 6 лет руководящий программой исследования БА в Бостонском университете, подчёркивая двойственную функцию этого протеина в обращении к коллегам, разрабатывающим методы лечения БА, сказал по поводу  $\beta$ -амилоида: «Замедляйте его накопление, но не уничтожайте».

В последнее десятилетие научные исследования были сконцентрированы во многом на терапевтических стратегиях предупреждения образования и накопления  $\beta$ -амилоида и тау-протеина, но их успешность оказалась весьма ограниченной. Поэтому крайне необходимо развитие новых стратегий для замедления начала деменции или прогрессирования негативных изменений в мозге.

В наши дни установлено, что в норме экосистема микробиома человека, в частности, кишечная микробиота и продукты её метаболизма, благодаря двусторонней связи по оси «кишечник-микробиота-мозг» регулирует развитие мозга, его функции, в том числе познавательные, контролирует хроническую боль и настроение человека [3, 15, 22, 35]. Кишечная микробиота способствует также формированию поведения, в том числе, социального [5, 27], а неблагоприятные изменения в микробиоме могут вносить вклад в этиологию и прогрессирование ряда поведенческих отклонений и психических заболеваний. Основываясь на ре-результатах исследований по влиянию кишечной микробиоты человека на функции мозга и поведения при БА, а также её участия в патогенезе других психоневрологических нарушений, исследователи имеют основание считать, что нейродегенеративные заболевания, в том числе, БА начинаются в кишечнике [13].

Профилактическое направление в отношении БА особенно важно, так как стандартизированных лекарственных препаратов для эффективного лечения БА пока что нет, хотя во многих ведущих странах идут интенсивные разработки этой проблемы. Не вызывает сомнения, что факторы образа жизни связаны с развитием нейродегенеративных заболеваний, и многие исследователи подчёркивают, что продолжение поиска ключа к профилактике возникновения и прогрессирования БА всё ещё является неотложной задачей современной медицины. Предупреждение БА, при своевременном использовании его адекватных методов, вполне осуществимо [11, 33]. Это мнение было неоднократно поддержано международными экспертами в ежегодных сообщениях Alzheimer Association [28] и в публикациях Lancet Neurology Commission [38].

На основании результатов исследований, проведенных в разных странах, можно заключить, что около половины всех случаев поздно развивающейся БА во всём мире могут быть обусловлены модулируемыми ФР. Как ФР БА обсуждаются недостаточные физические нагрузки, нездоровое питание, плохой сон, стрессы и низкий уровень образованности индивида, незначительная когнитивная и социальная активность. Предполагают, что если предпринять немедленные действия по известным ФР, то может быть возможным к 2025 году предупредить до 1/5 новых ожидаемых случаев деменции при старении [33]. Даже небольшое уменьшение числа случаев БА под влиянием превентивных технологий окажет выраженное позитивное влияние на общественное здоровье [11].

Для получения заметного сдвига в превентивной тактике необходимы усилия многих исследователей и клиницистов. Во многих публикациях продемонстрировано, что риск БА закладывается уже в среднем возрасте, и именно тогда следует начинать проведение профилактических мероприятий для предупреждения или замедления начала клинических проявлений деменции в поздней жизни.

Была доказана значимость изменения паттерна питания для трансформации кишечной микрофлоры и её метаболитов, проникающих в мозг через гемато-энцефалический барьер [17], а также для модуляции восходящей от микробиоты информации в ЦНС и обратных, управляющих микробиотой, сигналов из мозга.

Исследования, проведенные в разных странах, продемонстрировали, что диетический фактор и другие аспекты образа жизни могут влиять на риск БА, повышая возможность эффективной превентивной стратегии. Между-

народный коллектив авторов из Австралии, США, Великобритании и Италии, проанализировав недавние публикации, пришёл к заключению [7], что будущие стратегии воздействия на поздно начинающуюся и спорадическую БА должны быть сконцентрированы при старении человека на трёх главных позициях: на предотвращении формирования образа жизни, приводящего к ожирению и диабету 2 типа, на ранней диагностике изменения биомаркёров БА в пресимптоматической стадии и на комбинированных воздействиях в ранние фазы когнитивного обеднения.

Всё больше исследований и публикаций сфокусированы на важности применения пробиотиков как модификаторов здоровья, поведения, когнитивных функций и настроения. Это, как считают их авторы, обеспечивает альтернативный подход к лечению пациентов и к превентивным тактикам в отношении преобладающих в современном сообществе человека ментальных и метаболических нарушений, в том числе связанных с деструктивными изменениями кишечной микробиоты [16, 22, 36].

Однако перед использованием пробиотиков для профилактики и лечения нейродегенеративных заболеваний следует ознакомиться с рекомендациями G. Umbrello и S. Esposito [36]. Хотя они сформулированы для различных неврологических патологий, рекомендации этих исследователей, судя по всему, применимы для всех групп пациентов независимо от возраста и вида заболевания. Они нацеливают на проведение масштабных исследований, результаты которых были бы направлены на обеспечение безопасности и высокой эффективности воздействия.

Во-первых, необходима идентификация наиболее подходящего одиночного штамма или микробной смеси для каждого специфического нейродегенеративного заболевания.

Во-вторых, должна быть идентифицирована популяция пациентов, подходящая для лечебно-профилактического воздействия пробиотиками, включая оптимальный возраст и стадию заболевания.

В-третьих, следует уточнить адекватные количества пробиотиков и оптимальную продолжительность их воздействия для пациентов определённого возраста и идентичной стадии заболевания.

Кроме того, для случаев применения пробиотика в виде микробной смеси, необходимо разработать адекватную для конкретных заболеваний рецептуру групп наиболее эффективно и безопасно сочетающихся бактериальных штаммов.

В апреле-июне 2016 года в журнале Science были опубликованы результаты больших исследовательских проектов, реализующихся в Нидерландах и Дании, в которых было идентифицировано 60 связанных с диетой факторов, коррелирующих с изменением микробиоты у разных индивидов и ассоциирующихся с состоянием здоровья мозга. В одном из сообщений B. Winblad et al. [38] назвали проблему БА и деменции приоритетной для Европейской науки и общества.

Во многих странах идёт активный поиск новых средств торможения развития и замедления прогрессирования БА, но пока что стратегия всех этапов её профилактики путём применения пробиотиков и адекватного питания, действенна и крайне необходима для обеспечения здорового старения населения как в медико-психологическом, так и в социальном аспекте, в чём значимую роль играет нормализация состава кишечной микробиоты и её двусторонняя связь с мозгом по оси 'кишечник-микробиота-мозг'.

## Литература

1. Alkasir, R., Li J., Li X. et al. Human gut microbiota: the links with dementia development // *Protein Cell*. – 2017. – Vol. 8. – Issue 2. – P. 90–102.
2. Barnard, N. D., Bush A.I., Ceccarelli A. et al. Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease // *Neurobiol. Ageing*. – 2014. – Vol. 35. – Suppl. 2. – S74–S78.
3. Bauer, K. C., Huus K. E., Finlay B. B. Microbes and the mind: emerging hallmarks of the gut microbiota-brain axis // *Cell. Microbiol.* – 2016. – Vol. 18. – P. 632–644.
4. Del Chierico, F., Vernocchi P., Dallapiccola B., Putignani L. Mediterranean diet and health: food effects on gut microbiota and disease control // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15, № 7. – P. 11678–11699.
5. Dinan, T. G., Stilling R. M., Stanton C. et al. Collective unconscious: how gut microbiota shape human behavior // *J. Psychiatr. Res.* – 2015. – Vol. 63. – P. 1–9.
6. Erny, D., Prinz M. Microbiology: gut microbes augment neurodegeneration // *Nature*. – 2017. – Vol. 544. – P. 304–305.
7. Folch, J., Petrov D., Ettchet M. et al. Current researches therapeutic strategies for Alzheimer's disease treatment // *Neural Plasticity*. – 2016. – Vol. 2016. – Article ID 8501693. – 15 p.
8. Frölich, E. E., Farzi A., Mayerhofer R. et al. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: analysis of gut microbiota-brain communication // *Brain Behav. Immun.* – 2016. – № 56. – P. 140–155.
9. Galley, J. D., Nelson M. C., Yu Z. et al. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota // *BMC Microbiol.* – 2014. – Vol. 14. – P. 189.
10. Gard, N., Luzzatto-Knaan T., Melnik A. V. et al. Natural products as mediators of disease // *Nat. Prod. Rep.* – Jan. 2017. – Vol. 34, № 2. – P. 194–219.
11. Han, J.-Y., Han S.-H. Primary prevention of Alzheimer's disease: is it an attainable goal? // *J. Korean Med. Sci.* – 2014. – Vol. 29, № 7. – P. 886–892.
12. Hill, J. M., Lukiw W. J. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD) // *Front. Aging Neurosci.* – 2015. – Vol. 7. – 9 p.
13. Hu, N., Yu J.T., Tan L. et al. Nutrition and the risk of Alzheimer's disease // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – Vol. 524, № 8. – P. 20.
14. Khan, F., Oloketuy S. F. A future perspective on neurodegenerative diseases: nasopharyngeal and gut microbiota // *J. Appl. Microbiol.* – 2017. – Vol. 122, Iss. 2. – P. 306–320.
15. Kraus, M., Getin M., Aricioglu F. The microbiota and gut-brain axis // *JMOOD*. – 2016. – Vol. 6, № 3. – P. 172–179.
16. Liu, X., Cao S., Zhang X. Modulation of gut microbiota-brain axis by probiotics, prebiotics and diet // *J. Agric. Food Chem.* – 2015. – Vol. 63. – P. 885–895.
17. Magnusson, K. R., Hauck L., Jeffrey B. M. et al. Relationship between diet-related changes in the gut microbiome and cognitive flexibility // *Neurosci.* – 2015. – Vol. 300. – P. 126–140.
18. Mattson, M. P. Late-onset dementia: a mosaic prototypical pathologies modifiable by diet and lifestyle // *Nat. Aging Mech. Dis.* – 2015. – № 1. – P. 15003.
19. Mayer, E. A., Knight R., Mazmaion S. K. et al. Gut microbes and the brain paradigm shift in neuroscience // *J. Neurosci.* – 2014. – Vol. 34. – P. 15490–15496.
20. Mayer, E. A., Tillisch K., Gupta A. Gut-brain axis and microbiota // *J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 125, № 3. – P. 926–938.
21. Menezes, A. A., Montague M. G., Cumbers J. et al. Grand challenges in space synthetic biology // *JRS Interface*. – 2015. – № 12.
22. Montiel-Castro, A. J., González-Cervantes R. M., Bravo-Ruiseco G., Pacheco-López G. The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality // *Front. Integr. Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – P. 70.
23. Moos, W. H., Faller D. V., Harrp D. N. et al. Microbiota and neurological disorders: a gut feeling // *Biores. Open Access*. – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 137–145.

24. *Morris, M. C., Tangney C. C., Wang U. et al.* MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease // *Alzheimer's & Dement.* – 2015.
25. *Oriach, C. S., Robertson R. C., Stanton C. et al.* Food for thought: the role of nutrition in the microbiota-gut-brain axis // *Clin. Nutr. Exp.* – 2016. – Vol. 6. – P. 25–38.
26. *Otaegue-Arrazola, A., Amiano P., Elbusto A. et al.* Diet, cognition, and Alzheimer's disease: food for thought // *Eur. J. Nutr.* – 2014. – Vol. 53. – P. 1–23.
27. *Parashar, A., Udayabanu M.* Gut microbiota regulates key modulators of social behavior // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2016. – Vol. 26. – P. 78–91.
28. *Prince, M., Wimo A., Guerchet M. et al.* World Alzheimer Report 2015: The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, costs and trends // *Alzheimer's Disease International.* – London, 2015. – 92 p.
29. *Quaglio, G., Brand H., Dario C.* Fighting dementia in Europe: the time to act is now // *Lancet Neurol.* – 2016. – Vol. 15. – P. 452–454.
30. *Rajpal, D. K., Brown J. R.* Modulation the human gut microbiota as an emerging therapeutic paradigm // *Sci. Progr.* – 2013. – Vol. 96. – Pt. 3. – P. 224–236.
31. *Sampson, T. R., Mazmanian S. K.* Control of brain development, function, and behavior by microbiome // *Cell. Host. Microbe.* – 2015. – Vol. 17. – P. 565–576.
32. *Schmidt, C.* Mental health: thinking from the gut // *Nature.* – 2015. – Vol. 518. – P. S12–S15.
33. *Smith, A. D., Yaffe K.* Dementia (including Alzheimer's disease) can be prevented: state-ment supported by international experts // *J. Alzheimer's Dis.* – 2014. – Vol. 38. – P. 699–703.
34. *Swaminathan, A., Jicha G. A.* Nutrition and prevention of Alzheimer's dementia // *Frontiers in Aging Neurosci.* – 2014. – 24 p. (<http://www.frontiersin.org/people/u/76286>).
35. *Tillisch, K.* The effects of gut microbiota on CNS function in humanis // *Gut. Microbes.* – 2014. – Vol. 5, Iss. 3. – P. 404–410.
36. *Umbrello, G., Esposito S.* Microbiota and neurologic diseases: potential effects of probiotics // *J. Transl. Med.* – 2016. – Vol. 14. – P. 298–309.
37. *Vandenplas, Y., Huys G., Daube G.* Probiotics: an update // *L. Pediatr. (Rio J.).* – 2015. – Vol. 91. – P. 6–21.
38. *Winblad, B., Amouyel P., Andrieu S. et al.* Defeating Alzheimer's disease and other demen-tias: a priority for European science and society // *Lancet Neurol.* – 2016. – Vol. 15. – P. 455–532.
39. *Zhou, L., Foster J. A.* Psychobiotics and gut-brain axis: in the pursuit of happiness // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2015. – Vol. 11. – P. 715–723.
40. *Zuker, C.S.* Food for brain // *Cell.* – 2015. – Vol. 161. – P. 9–11.