



ШИРОБОКОВ

Володимир Павлович — доктор медичних наук, професор, академік НАН України і НАМН України, завідувач кафедри мікробіології та паразитології з основами імунології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця



ДИМЕНТ

Галина Семенівна — кандидат технічних наук, директор наукового центру Науково-виробничої компанії «О.Д. Пролісок»

ЗВ'ЯЗОК МІЖ МІКРОБІОМОМ КИШЕЧНИКА ТА РОЗВИТКОМ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ОГЛЯД)

Огляд присвячено зв'язку мікробіома людини з розвитком нейродегенеративної патології. Сьогодні мікробіом розглядають як додатковий орган людини, який бере активну участь у травленні, метаболічних процесах, підтриманні цілісності епітеліального бар'єра, зміцненні імунної системи тощо. Останніми роками отримано значну кількість переконливих доказів величезного потенціалу дії мікробіома на різні процеси в організмі людини, зокрема його впливу на поведінку та біохімію мозку. Тонкі механізми розвитку й патогенезу різних форм нейродегенеративної патології поки що повністю не розшифровано, проте результати численних досліджень підтверджують участь кишкового мікробіома в підтриманні здоров'я мозку, а також вказують на тригерну роль порушеної осі «кишечник — мікробіом — мозок» у розвитку нейродегенеративної патології. На думку фахівців, профілактика порушення і відновлення мікробіома з використанням окремих видів пробіотиків та інших засобів мікробіомної терапії може стати одним з інструментів профілактики нейродегенеративних захворювань і важливим компонентом комплексних схем лікування хворих.

Ключові слова: мікробіом, деменція, нейродегенеративні хвороби, хвороба Альцгеймера, мікроглія, метаболіти, амілоїди, пробіотики, психобіотики.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), сьогодні у світі налічується понад 55 млн осіб, які страждають на деменцію, і з кожним роком їх число зростає. Прогнозують, що до 2050 р. кількість хворих з когнітивними порушеннями може сягнути 152 млн осіб. Тому дослідження з підвищення ефективності традиційних методів профілактики та лікування нейродегенеративних розладів, які є основними причинами розвитку деменції, не втрачають своєї актуальності.

Найпоширенішою формою дегенеративної патології центральної нервової системи та п'ятою за частотою причиною смерті осіб похилого віку є хвороба Альцгеймера (на неї припадає 60–70 % усіх випадків деменції). Це тяжке захворювання вражає різні ділянки мозку, що може призводити до погіршення пам'яті, порушень мовлення, когнітивного мислення, втрати можливості здійснювати щоденну активність. Цю хворобу, відому з давніх часів як «ослаблення розуму», вперше описав ні-

мецький психіатр Алоїс Альцгеймер у 1906 р., і пізніше її стали називати його іменем [1–4].

До теперішнього часу головними маркерами, що асоціюються з розвитком хвороби Альцгеймера, вважали амілоїдні β -бляшки ($A\beta$) та внутрішньоклітинне накопичення τ -білка у вигляді нейрофібрилярних сплетінь (NFT) [1–4]. Багато досліджень свідчать, що агреговані, гіперфосфорильовані форми τ -білка можуть призводити до порушень синаптичних зв'язків та відмирання нейронів [2].

Спектр нейродегенеративних порушень досить широкий і не обмежується хворобою Альцгеймера. Зокрема, багато випадків деменції пов'язані з хворобами Паркінсона та Гантінгтона, розсіяним склерозом, бічним аміотрофічним склерозом, лобово-скроневою дегенерацією, прогресуючим над'ядерним паралічем та ін.

Точні механізми розвитку та патогенезу різних форм нейродегенеративної патології повністю не розшифровано, хоча відомо, що розвиток патологічних змін у центральній нервовій системі (ЦНС) людини пов'язаний з різними факторами. Як основні з них розглядають генетичні особливості, нейрозапалення, мітохондріальну дисфункцію, окисдатовний стрес, резистентність до інсуліну, серцево-судинні захворювання, хронічну мозкову гіперперфузію [1, 2, 4]. Результати численних досліджень свідчать про участь кишкового мікробіома в підтриманні здоров'я мозку, а також про тригерну роль порушеної осі «кишечник — мікробіом — мозок» у розвитку нейродегенеративної патології [1–5].

Оскільки медикаментозне лікування хворих на деменцію пов'язане зі значними труднощами в досягненні стійкого терапевтичного ефекту, питання профілактики розвитку дегенеративних захворювань ЦНС привертає дедалі більшу увагу як з боку науковців, так і з боку клініцистів. Великі надії фахівці покладають на розроблення ефективних методів спрямованої модуляції кишкового мікробіома.

У цій статті проаналізовано відомості щодо ролі мікробіома кишечника в патогенезі нейродегенеративних захворювань і можливості використання окремих засобів мікробіомної

терапії як превентивного або лікувального підходу при деменції.

Коротка інформація про мікробіом людини. Останніми роками вивчення природної мікробіоти (мікробіома) людини вийшло на передові рубежі біомедичної науки. Ця унікальна структура тіла людини є сукупністю мікробіоценозів, що колонізують усі органи, які контактують із навколишнім середовищем, у тому числі шкіру, дихальну систему, шлунково-кишковий тракт, сечостатеву систему. Загалом чисельність клітин популяцій мікробних симбіонтів становить сотні трильйонів, що значно перевищує кількість клітин тіла людини [4, 5]. Понад 60 % симбіотичних мікробів мешкають у кишечнику. У складі кишкового мікробіома наразі виявлено приблизно 1000 видів бактерій та архей, більшість з яких не культивуються *in vitro* [4, 5]. Крім прокариотів, кишечник населяють різні види грибів, найпростіших і вірусів, що значно збагачує функціональну активність мікробіома. Метагеном (сумарне число генів мікробіома) принаймні в 100 разів більший за геном людини [4].

Мікробіом має величезний біологічний потенціал для захисту організму людини і його метаболічної підтримки. Він виконує безліч функцій, які забезпечують гомеостатичний стан організму в цілому, зокрема захищає його від шкідливих мікроорганізмів і сполук, істотно впливає на структурно-функціональний стан внутрішніх органів, імунної системи і процеси регуляції життєво важливих функцій, контролює численні метаболічні реакції, продукує широкий спектр важливих та унікальних речовин, бере участь у побудові молекулярних структур макроорганізму, синтезує деякі інформаційні та регуляторні молекули, відіграє важливу роль в акумуляції тепла і вільної енергії, сприяє гармонійним взаємодіям людини з екзогенним мікробним світом [4–7].

Сьогодні мікробіом розглядають як життєво необхідну структуру тіла людини, яка локально і системно бере участь у функціонуванні практично всіх її органів і систем [4, 5]. Здоровий мікробіом здатен компенсувати досить високий потенціал негативних чинників. І лише

після серйозного ушкодження захисного механізму мікробних біоценозів навантаження переходить на імунну систему та інші органи, які з втратою підтримки з боку індигенної мікробіоти швидко зазнають патологічних змін, що призводить до розвитку різних захворювань та серйозних ускладнень [4].

Встановлено, що пошкодження мікробіома (дисбіоз) є важливим чинником розвитку багатьох форм патології, зокрема метаболічного синдрому, жирової дистрофії печінки, інсулінової резистентності, гіперхолестеринемії, автоімунних хвороб, порушення функцій травної системи і запальних захворювань кишечника, алергії, розвитку окремих типів раку та багатьох інших гострих і хронічних патологічних процесів [4, 5].

Підтверджується також зв'язок між станом мікробіома і здоров'ям мозку [8–15]. Результати багатьох досліджень підтвердили, що низка нейродегенеративних захворювань (хвороби Альцгеймера і Паркінсона, розсіяний склероз тощо) супроводжуються аномальними змінами складу та функцій мікробіома, оксидативним стресом і збільшенням рівня запальних цитокінів, зокрема TNF- α , IL-1, IL-6 [5, 14, 16]. Патологічно змінений мікробіом досить часто стає пусковим механізмом розвитку хвороб, сприяє хронічному їх перебігу з приєднанням метаболічних та імунних розладів, запальних процесів, формуванням в організмі резервуарів ендогенної інфекції різної етіології і локалізації, до якої легко можуть долучатися екзогенні збудники [2, 4, 5].

Вісь «кишечник—мікробіом—мозок». Вплив мікробіома на функції мозку сьогодні широко обговорюють у наукових колах. Результати багатьох досліджень свідчать про ймовірний вплив мікробіома людини на такі важливі процеси, як дозрівання і активація мікроглії, нейрогенез, мієлінізація, обрізання синапсів, а також на проникність гематоенцефалічного бар'єра. Це, зокрема, пов'язують зі здатністю мікробних симбіонтів людини синтезувати нейроактивні сполуки, які відіграють роль нейротрансмітерів. Такі метаболіти можуть безпосередньо впливати на психічний статус макро-

організму і вносити корективи в його поведінку [4, 17, 18].

Одним із підтверджень ефективної комунікації кишкового мікробіома з мозком є давно відомий факт, що печінкова енцефалопатія завжди поєднується з мікробіомними порушеннями і піддається лікуванню антибіотиками, які пригнічують умовно-патогенну ланку кишкового мікробіома [19]. Крім того, дослідження з використанням безмікробних тварин (гнотобіонтів) показали, що функції мозку порушуються за відсутності мікробіоти, а інфекції низького рівня впливають на поведінку тварин і людини навіть без активації імунітету [6].

Результати досліджень симбіотичної мікробіоти дозволили говорити про наявність у людському тілі осі «кишечник—мікробіом—мозок», яка є двонаправленою мережею комунікації між індигенними мікробними співтовариствами, центральною нервовою системою, її симпатичною і парасимпатичною гілками, кишковою нервовою системою (що останніми роками дістала назву «другий мозок») і віссю «гіпоталамус—гіпофіз—наднирники» [1, 4–6, 8, 18, 20]. Ця унікальна комунікативна система характеризується дуже складною багатокомпонентною організацією і включає метаболічний, ендокринний, нервовий та імунний шляхи, які є критично важливими для підтримання гомеостазу мозку [4, 6]. Окремі компоненти осі взаємодіють один з одним за допомогою аферентних волокон і формують складну мережу рефлексів, що інтегруються у функціонування ЦНС. За допомогою двонаправленої комунікаційної мережі сигнали від мозку можуть впливати на рухові, сенсорні і секреторні модальності кишечника і, навпаки, вісцелярні сигнали з кишечника можуть впливати на функціонування мозку [1, 6, 20, 21].

Деякі нейротрансмітери, що синтезуються мікробіомом, зокрема коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), функціонують за допомогою G-білка, спареного з рецепторами або гістоновими ацетилазами [4, 8, 21, 22]. Встановлено також, що ці мікробні сполуки можуть перешкоджати взаємодії між білками, потрібними для утворення амілоїдних A β -

бляшок [22]. Окремі КЛЖК (ацетат, бутират, пропіонат) можуть проходити крізь слизовий шар кишечника і надалі проникати в кровотік, виконуючи функцію активних медіаторів взаємодії між кишечником і мозком [9, 21, 23]. Зважаючи на активність КЛЖК фахівці розглядають питання про можливість їх використання як потенційних терапевтичних мішеней при порушеннях нервової системи і розладах її розвитку [12].

Крім КЛЖК, мікробіом продукує цілу низку інших нейроактивних сполук, наприклад γ -аміномасляну кислоту (ГАМК), серотонін (5-гідрокситриптамін, або 5-НТ), гістамін, дофамін, норепінефрин, триметиламін N-оксид, бетаїн, ацетилхолін, карнітин та ін., які також можуть впливати на активність мозку людини, зокрема на настрій, поведінку і когнітивні функції [2, 4, 24]. Ці метаболіти відіграють ключову роль у підтриманні здорової нервово-психічної функції, а в разі її розрегулювання вони, ймовірно, причинно пов'язані з нейродегенеративними розладами [8].

Серед нейротрансмітерів, які асоціюються з функціонуванням мікробіома, особливе місце посідає серотонін, понад 90 % якого знаходиться в шлунково-кишковому тракті [4, 20]. У кишечнику серотонін акумулюється переважно в ентохромафінних клітинах слизової оболонки, менша його частина — в серотонінергічних нейронах ентэральной нервової системи. За даними, наведеними у статті [20], серотонінергічна система мозку, яка відіграє важливу роль в емоційній активності, не може нормально розвиватися за відсутності ендогенних мікроорганізмів. Метаболомні дослідження показали, що у мишей з нормальним мікробіомом кількість сироваткового серотоніну в 2,8 рази більша, ніж у тварин-гнотобіонтів. У разі відновлення нормального якісного і кількісного складу мікрофлори кишечника рівень серотоніну у тварин досить швидко досягав норми [4].

Цукролітичні бактерії, які є основою фізіологічної анаеробної ланки кишкового мікробіома, можуть стимулювати синтез серотоніну в ентоендокринних клітинах, продукуючи КЛЖК, що впливають на експресію гена триптофан-

гідроксилази-1, яка, у свою чергу, обмежує швидкість перетворення триптофану їжі на серотонін [20]. Взаємодії між організмом людини і мікробіомом відіграють значну роль у реалізації як локальних кишкових, так і системних функцій, наприклад збільшують ефективність перенесення серотоніну тромбоцитами [2].

Важливим нейромедіатором, що синтезується кишковим мікробіомом, є γ -аміномасляна кислота. Вона здатна проходити через слизовий шар кишечника і проникати в кровотік [9]. Так, показано кореляцію між вмістом у складі кишкового мікробіома бактерій роду *Blautia*, що мають здатність метаболізувати аргінін з утворенням ГАМК, і розвитком хвороби Альцгеймера та інших нейродегенеративних захворювань [4]. Біологічні механізми продукування ГАМК включають також деградацію путресцину, декарбоксилювання глутамату або орнітину [24]. Припускають, що ГАМК, синтезована кишковою мікробіотою, може впливати на функції мозку і поведінку в перехресній «розмові» мікробіома з організмом людини. Ці припущення підтверджуються експериментальними даними, які засвідчили, що знижені рівні бактерій роду *Blautia* асоціювалися з підвищеним ризиком розладів аутистичного спектра [15].

Слід зазначити, що ГАМК, основний інгібуючий нейромедіатор у ЦНС людини, бере участь у формуванні неврологічних процесів і пізнавальної здатності, а пов'язані з ГАМК функції, на думку фахівців, можуть бути важливим чинником у механізмах патогенезу хвороби Альцгеймера [5, 24, 25].

Показано, що кишковий мікробіом відіграє важливу роль у таких тісно асоційованих з поведінкою, настроєм і когнітивними здібностями мозкових процесах, як мієлінізація, активація мікроглії і нейрогенез [8]. Кишкова нейроглія дуже чутлива до сигналів від симбіотичної мікробіоти, а отже, може бути важливим регулятором як кишкової нервової системи, так і гомеостазу слизової оболонки [4, 7].

Деякі фізіологічні представники кишкового мікробіома з родів *Lactobacillus*, *Propionibacterium* і *Bifidobacterium*, а також анаеробних бактерій роду *Roseburia* продукують кон'юговані

жирні кислоти, що мають біоактивні властивості, наприклад кон'юговану лінолеву кислоту, яка може впливати на функціонування мозку [4].

Крім того, мікробіом може взаємодіяти з ендоканабіноїдами, рецепторні сайти яких поширені в мозку [4]. Ці ліпідні молекули разом зі своїми рецепторами відіграють роль у сигнальній системі біоактивних ліпідів у ЦНС і в різних периферичних органах.

Важливе місце у взаємодії мікробіома з ЦНС посідає імунний чинник. Встановлено існування багатогранної імунорегуляторної мережі сигналізації між мікробіомом, кишковою мукозальною імунною системою і мозком. Проте детальний механізм цієї системи комунікації ще належить з'ясувати [2, 4].

Як відомо, одним з основних сигнальних шляхів між мікробіомом і головним мозком є блукаючий нерв, на аферентних волокнах якого експресується велика кількість хімічних і механосприймаючих рецепторів, що беруть участь в інтероцептивному сприйнятті, відповідають на різні механічні, хімічні і гормональні стимули, які надходять від мікробіома, і передають інформацію в ЦНС [2, 4, 14]. Активація мікробіомом блукаючого нерва стимулює протизапальний компонент імунної системи, що робить істотний внесок у захист організму від розвитку інфекційних та аутоімунних процесів [14].

Роль мікробіомних порушень у розвитку нейродегенеративних захворювань. Стрімке зростання кількості повідомлень щодо зв'язку деяких когнітивних порушень (зниження пам'яті, уваги, мислення, сприйняття інформації, здатності до навчання тощо) зі змінами у складі симбіотичної мікрофлори підкреслює актуальність та перспективність досліджень у цьому напрямі [1, 8–12]. Концепція, яка передбачає зв'язок між головним мозком і шлунково-кишковим трактом на мікробіомному, сенсорному, моторному і нейроендокринному рівнях (вісь «мікробіом — кишечник — мозок»), вже стала парадигмою, що пояснює патогенез нейродегенеративних розладів [4, 5, 8, 10, 11, 14, 21]. Так, упродовж уже досить тривалого часу з'являється все нова й нова інформація щодо

впливу мікробіомних порушень на розвиток хвороб Альцгеймера, Паркінсона і Гантінгтона, судинної деменції, розсіяного склерозу, бічного аміотрофічного склерозу, депресії та ін. [8, 9, 16]. Зокрема, результати низки досліджень показують, що глибокі порушення мікробіома (дисбіоз) можуть призводити до агрегації β -амілоїду, нейрозапалення, окисидативного стресу і резистентності до інсуліну при патогенезі хвороби Альцгеймера [2, 14, 15].

Значну роль у розвитку нейродегенеративних хвороб відіграє системне запалення, що асоціюється зі збільшенням у складі мікробіома чисельності умовно-патогенних мікроорганізмів [26]. Вважають, що прозапальні медіатори взаємодіють з імунологічними процесами в мозку і сприяють прогресу хвороби [27]. Це припущення було підтверджено у клінічних дослідженнях на пацієнтах з хворобою Альцгеймера, результати яких засвідчили зниження когнітивних функцій і загострення нейродеградації після гострого і хронічного запалення [4]. Наприклад, автори статті [26] показали, що зростання у складі мікробіома популяції прозапальних бактерій родів *Escherichia* і *Shigella* за одночасного зниження кількості протизапальних бактерій виду *Eubacterium rectale* корелює з підвищеними рівнями IL-1 β , CXCL2 і NLRP3 у плазмі пацієнтів з когнітивними порушеннями і амілоїдозом мозку.

Оскільки прозапальний характер кишкового мікробіома індукує відповідь у вигляді системного запалення, це збільшує уразливість мікроглії і її чутливість до ушкоджувальних чинників, що призводить до загострення запального процесу, яке, у свою чергу, провокує або прискорює виникнення і розвиток різних форм дегенерації мозку [9, 27–29].

Висока чутливість мікроглії до складу мікробіома зумовлена, зокрема, участю кишкових симбіонтів у процесі її дозрівання і функціонування за гомеостатичних умов. Водночас при порушенні структури мікробіома відбувається надмірна активація мікроглії, яка при цьому групується навколо амілоїдних відкладень і здатна створювати бар'єр, що може ущільнювати амілоїди [26, 30]. На мембрані мікроглії

експресуються різні рецептори розпізнавання патернів. При їх активації (у присутності особливого сигналізуючого каскаду) відбувається продукування запальних медіаторів [9, 31]. Мікроглія, яка неодноразово активується, вивільняє великий набір прозапальних і токсичних продуктів, серед яких реактивні типи кисню, оксид азоту і цитокіни. Ендотеліальні клітини і периваскулярні макрофаги також важливі для розпізнавання і поширення цих прозапальних сигналів у межах ЦНС [28, 31].

Вивчення патогенезу хвороби Альцгеймера показало, що накопичення амілоїдів А β приводить до первинної активації мікроглії [4]. Це сприяє міграції А β -бляшок і фагоцитозу А β , а також ініціює опосередковану мікроглією запальну відповідь через зв'язування з різними рецепторами розпізнавання патернів, що, у свою чергу, призводить до активації клітин і вивільнення прозапальних чинників (iNOS, TNF- α , IL-1 і IL-6) [9]. У випадку хвороби Альцгеймера рецептори на поверхні мікроглії зв'язуються з А β -олігомерами і А β -фібрилами [13]. Водночас при перенавантаженні клітин активована мікроглія втрачає фагоцитарний ефект, що призводить до неминучості накопичення амілоїдів А β [4]. Ця особливість підтверджується встановленою асоціацією між збільшенням ризику хвороби Альцгеймера і змінами в генах, що кодують такі імунні рецептори, як TREM2, CD33 і CR1 [32]. Усі ці рецептори експресуються в мієлоїдних клітинах, тому їх зміни вважають наочними проявами патогенезу хвороби Альцгеймера, а також вони можуть бути біомаркерами для доклінічного виявлення хвороби і для виявлення легких когнітивних порушень, що ведуть до деменції [9, 17, 33, 34].

До основних учасників нейрозапалення належать також астроцити, які активно взаємодіють з мікроглією [9]. Функції астроцитів полягають у підтриманні цілісності ЦНС за допомогою контролю за кровопостачанням головного мозку, підтриманні стабільності гематоенцефалічного бар'єра і модуляції нейронів або передачі нутрієнтів [29]. У мозку пацієнтів з хворобою Альцгеймера виявлено зміни морфології астроцитів, складу їх білків, експресії генів та функ-

цій [31]. Накопичення активованих астроцитів часто спостерігається в кластерах навколо амілоїдних бляшок. Відкладення А β може активувати астроцити, що призводить до підвищеної експресії прозапальних цитокінів, таких як IL-1 β та IL-6, і окисидативного стресу [35].

Оскільки імунна система і мікробні симбіонти ведуть постійну перехресну «розмову», взаємодії між мікробіомом і різними популяціями імунних клітин або експресією генів, пов'язаних з нейрозапаленням, є природними [36]. Отримано докази того, що мікробіота, яка мешкає в кишечнику, впливає на розвиток імунної системи через дію на гомеостаз первинних імунних клітин. Це підтверджує визначальну роль мікробіома у функціонуванні різних ланок імунної системи, у тому числі мікроглії [9].

Як ключові медіатори, за допомогою яких здійснюється взаємодія мікробіома з мікроглією, розглядають КЛЖК (бутират, ацетат, пропіонат та ін.), що синтезуються цукролітичними представниками кишкового мікробіома. Ці важливі метаболіти симбіотичних бактерій є головним джерелом енергії для епітеліальних клітин і також мають нейроактивні властивості. Вони можуть переходити зі слизової оболонки кишечника в системний кровотік, перетинати гематоенцефалічний бар'єр і впливати на ЦНС та її функції [23]. КЛЖК можуть діяти на різні ділянки мозку через два окремі рецептори жирних кислот, спарені з 7-трансмембранним G-білком (FFA2 і FFA3) [4]. Зокрема, на мишах було виявлено антидепресивний ефект бутирату [5]. Вважають, що КЛЖК відновлюють щільність мікроглії і нормалізують поверхневу експресію CSF1R [4, 37].

Автори дослідження [37] припускають, що у людей з хворобою Альцгеймера у складі мікробіома міститься нижчий рівень продуцентів бутирату, що може призводити до розвитку запальних процесів у мозку і зниження когнітивних здібностей [36–38]. На думку дослідників, вивільнення мікробіомом біологічно активних сполук, таких як КЛЖК, відіграє важливу роль у підтриманні функцій мозку.

Результати, отримані в експериментах з використанням лабораторних щурів, показали,

що збільшення чисельності фізіологічних бактерій виду *Bifidobacterium infantis* [4], а також видів *Lactobacillus casei*, *Bacteroides fragilis* і *Streptococcus thermophilus* в кишечнику гризунів [39, 40] позитивно впливає на мозкову активність. З іншого боку, бактерії видів *Porphyromonas gingivalis* і *Lactobacillus rhamnosus* можуть відігравати значну роль у виникненні хвороби Альцгеймера [41, 42].

Ушкодження мікробіома, що супроводжується збільшенням у його складі чисельності певних видів умовно-патогенних бактерій, призводить до зростання концентрації нейротоксичних сполук, зокрема ліпополісахаридів, амілоїдів, N-оксид триметиламіну та інших шкідливих продуктів життєдіяльності цих мікробів при одночасному зменшенні рівня благотворних метаболітів, таких як КЛЖК і водень. У результаті таких модифікацій може відбуватися посилення проникності кишкового мукозального і гематоенцефалічного бар'єрів, активація периферичних імунних відповідей і збільшення окисидативного стресу. Ці процеси розглядають як один із механізмів розвитку хвороби Альцгеймера та інших форм нейродегенерації [2, 4, 43, 44].

Окремі представники умовно-патогенних мікроорганізмів продукують функціональні екстраклітинні амілоїдні фібрили [45]. Зокрема, бактеріальний амілоїд курлі (curli) продукується ентеробактеріями виду *Escherichia coli*; амілоїдний білок FarC є метаболітом виду *Pseudomonas fluorescens*; розчинні у фенолі модуліни синтезують стафілококи виду *Staphylococcus aureus*; чапліни є продуктом життєдіяльності представників виду *Streptomyces coelicolor*; амілоїд MccE492 синтезується видом *Klebsiella pneumonia* [2, 4]. За допомогою молекулярної мімікрії бактеріальні амілоїди можуть діяти як пріон-білки і призводити до агрегації амілоїдів в організмі людини [2, 46].

Мікробні амілоїдні білки допомагають штаммам-продуцентам формувати біоплівки і щільно зв'язуватися один з одним, щоб протистояти руйнуванню фізичними та імунними чинниками [46]. Ці сполуки відрізняються від амілоїдів ЦНС за первинною структурою, але

подібні за третинною структурою [2]. Поява бактеріальних амілоїдів у кишечнику здатна запускати імунну систему, що може призводити до посилення імунних відповідей і супроводжуватися ендогенним утворенням нейронних амілоїдів у мозку [46].

N-оксид триметиламін (ТМАО) є ще одним представником нейротоксичних мікробних метаболітів. Встановлено, що кишкова мікробіота, яка продукує ТМАО, підвищує β-секретазну активність, збільшуючи тим самим накопичення амілоїдних бляшок, що викликає погіршення когнітивних функцій і активацію патологічних процесів при хворобі Альцгеймера [47]. Крім того, ці мікроорганізми посилюють гіперреактивність тромбоцитів через збільшене вивільнення іонів кальцію з внутрішньоклітинних запасів, що стимулює продукцію в тромбоцитах Аβ до входження в кровотік з подальшим проникненням у мозок [48]. Зрештою, внаслідок посилення формування амілоїдних бляшок, нейрозапалення, стресових гранул і інсулінорезистентності мікробіомні порушення сприяють розвитку патології ЦНС [2].

Мікробні ліпополісахариди, яких особливо багато в клітинних стінках грамнегативних бактерій, також пов'язують із підвищенням ризику розвитку різних форм деменції. Дослідження, проведені на тваринних моделях, показали, що ін'єкція ліпополісахариду в четвертий шлуночок головного мозку гризунів призводила до патологічних наслідків з проявом хвороби Альцгеймера [4]. При цьому черевна порожнина забезпечувала значне підвищення рівня Аβ в гіпокампі мишей, що супроводжувалося зниженням когнітивних функцій [49]. В осіб з хворобою Альцгеймера спостерігали наявність бактеріального ліпополісахариду в лізатах гіпокампа і нової кори головного мозку, де більшість агрегацій ліпополісахариду знаходили в перинуклеарній області [50]. Виявлено, що ліпополісахарид локалізується біля Аβ 1-40/42 в амілоїдних бляшках, а також у кровоносних судинах [30, 51], і у пацієнтів з хворобою Альцгеймера його рівень дещо вищий, ніж у здорових дорослих [9]. Коли мікрогліальні клітини входять у контакт з LPS, TLR-рецептори на клітинних мемб-

ранах мікроглії активуються через взаємодію з рецептором CD14, пов'язаним із глікозилфосфатидилінозитолом, і білок MD-2 стимулює запальні відповіді [9]. CD14-активований рецептор TLR4 опосередковує відповіді на A β [9, 18, 30]. Така активація впливає на імунну відповідь і індукує нейрозапалення.

При контакті з ентеропатогенними бактеріями активуються толподібні рецептори TLR2 і TLR4. Це приводить до активації нуклеарного чинника капша В (NF κ B) і секреції прозапального інтерлейкіну 12 (IL-12). При збільшенні рівня IL-12 імунні відповіді Т-хелперів Th1/Th2 посилюються, що супроводжується збільшенням синтезу фактора некрозу пухлини (TNF), інтерферону- γ (IFN- γ) і IL-6 [52]. Відповідно, прозапальні цитокіни, рівень яких є підвищеним, можуть проникати в ЦНС через гематоенцефалічний бар'єр (унаслідок розривів щільних ендотеліальних з'єднань), що призводить до транслокації в мозок з крові макрофагів і нейтрофілів. У результаті активуються прозапальні медіатори, зокрема цитокіни, мікроби або продукти їх метаболізму. Це зумовлює активацію мікроглії, руйнування позаклітинного матриксу і дисфункцію астроцитів, перичитів і нейронних клітин [30, 53]. Цей каскад запускає накопичення A β і тау-білків і зрештою призводить до нейродегенерації [53].

Не лише мікробні штами, які мешкають у кишечнику, а й інвазивні патогени можуть сприяти дегенерації мозку. Коли інфекційні мікроорганізми перетинають бар'єр кров—мозок, це призводить до апоптозу нейронів через запалення і до розвитку хвороби Альцгеймера. Наприклад, патогени виду *Mycobacterium leprae* можуть спричиняти демієлінізацію і ушкодження нервів. Через зміну внутрішнього середовища клітин Шванна цей мікроорганізм ініціюється і сприяє стимуляції апоптозних шляхів у клітинах [54]. При розладах ЦНС, зокрема при хворобі Альцгеймера, в мозку було виявлено патогени виду *Chlamydia pneumoniae*, що викликають інфекцію респіраторного тракту [4]. Антигени *C. pneumoniae* також виявляють у неокортексі пацієнтів з хворобою Альцгеймера в асоціації з NFT і амілоїдними

бляшками [55]. Крім того, ДНК представників грибів родів *Cladosporium*, *Malassezia*, *Phoma*, *Saccharomyces* і *Candida*, їх полісахариди і білки виявлено в зразках мозкової тканини пацієнтів з хворобою Альцгеймера [56]. Є також повідомлення про участь у патогенезі нейродегенеративних хвороб деяких вірусів, зокрема герпесвірусів [4, 57].

Ушкодження гематоенцефалічного бар'єра, який контролює проходження молекул і нутрієнтів між кровоносною системою і паренхімою мозку, може бути раннім і важливим етапом патогенезу різних форм деменції, в тому числі й хвороби Альцгеймера [2, 58]. Як свідчать результати кількох досліджень, на стан цього важливого бар'єра впливає мікробіом [4, 58, 59]. Наприклад, КЛЖК можуть проходити в кровоносне русло і знижувати проникність гематоенцефалічного бар'єра за допомогою збільшення експресії ендотеліальних білків щільних з'єднань, особливо оклудину і клаудину-5 [59].

Порушення цілісності кишкового епітеліального бар'єра може призводити до нерегульованої транслокації патогенної мікробіоти з кишечника, яка потім може проходити в ЦНС через порушений гематоенцефалічний бар'єр [60]. Так, за даними дослідження [61], зразки мозку осіб з хворобою Альцгеймера характеризуються високою чисельністю мікробних популяцій.

В експериментах на тваринній моделі було показано, що зміни складу мікробіома в бік переважання умовно-патогенної мікофлори можуть призводити до збільшення концентрацій фенілаланіну та ізолейцину, які стимулюють проліферацію прозапальних Т-хелперних Th-1-клітин [57]. Такі зміни здатні провокувати нейрозапалення за рахунок інфільтрації різних імунних клітин, зокрема Т-клітин, В-клітин, природних кілерних клітин, нейтрофілів, дендритних клітин, моноцитів. Встановлено, що рівні Т-хелперних Th-1-клітин корелюють з активацією M1-мікроглії мозку в процесі розвитку хвороби Альцгеймера [57].

Завдяки зростанню числа досліджень з використанням експериментальних тварин гіпотеза про мікробне походження різних форм деменції сьогодні знаходить дедалі більше прибічниць

ків серед наукового співтовариства [57, 62–65]. Однак етичні проблеми не дозволяють підтвердити отримані результати в клінічних умовах.

Багато механізмів дії мікробіома на мозок визначає імунна система, що активно взаємодіє з мікробіомом. Взаємодія між кишковими мікробами і ентеральною нервовою системою може приводити до модуляції імунних відповідей у кишечнику і за його межами. Зокрема, кишкова мікробіота може непрямым шляхом впливати на вроджені імунні реакції, сприяючи зміні в крові рівнів про- і протизапальних цитокінів, які безпосередньо впливають на функції мозку. Цей вплив особливо помітний в області гіпоталамуса, де інтерлейкіни IL-1 і IL-6 викликають значне збільшення рівня кортикотропного гормону (CRH), що є головним пептидним регулятором осі «гіпоталамус – гіпофіз – наднирники» (НРА-вісь), яка формує інший двонаправлений шлях комунікації [4].

Останніми роками з'ясовується зв'язок між кишковим мікробіомом, хронічним стресом, запаленням і розвитком нейродегенеративних хвороб. Як показано в експериментах з безмікробними тваринами, мікробіом кишечника активно взаємодіє з НРА-віссю, яка є головним регулятором відповіді на стрес [2]. Наявність підвищених рівнів базального кортизолу в пацієнтів з хворобою Альцгеймера дозволяє допустити, що стрес може спонукати мозок до нейродеградації [4, 65, 66].

Дійсно, хронічний фізіологічний стрес призводить до активації мікроглії, що характеризується надмірним вивільненням прозапальних цитокінів і хемокінів [65]. Фізіологічний стрес може впливати на цілісність кишкового епітеліального бар'єра і змінювати склад мікробіома, що супроводжується вивільненням прозапальних цитокінів, наприклад IL-1 β [4], а також сприяти активації НРА-осі. Крім того, стресові гранули, які утворюються в процесі стресової дії на організм і головними компонентами яких є білки та РНК, можуть відігравати значну роль у патогенезі нейродегенеративних процесів завдяки здатності запускати агрегацію τ -білка, внаслідок чого прискорюється патофізіологія хвороби Альцгеймера [66–69].

Утворенню стресових гранул сприяє оксидативний стрес, за якого спостерігається порушення балансу між накопиченням і видаленням реактивних форм кисню [70]. Зміна структури кишкового мікробіома в напрямі зростання рівня умовно-патогенних бактерій призводить до підвищення концентрації окисних сполук і розвитку оксидативного стресу, який ушкоджує кишковий бар'єр і збільшує транслокацію нейротоксинів у кров і ЦНС з активацією запальних процесів у мозку [2, 71].

Отже, кишковий мікробіом, локалізований у ключовому положенні ланцюга «стрес – запалення», може активно залучатися до запальних процесів, що розвиваються в ЦНС, а також до патогенезу нейродегенеративної патології [5].

З'являються дослідження, результати яких дозволяють припустити, що порушення сигналізації інсуліну, яке має місце в периферичних тканинах у пацієнтів з діабетом і ожирінням, може асоціюватися з патогенезом хвороби Альцгеймера [72]. У світлі цих спостережень хвороба Альцгеймера дістала також назву *діабет 3-го типу* і розглядається в розрізі дегенеративного метаболічного захворювання [73]. Деякі автори вважають, що причинні взаємозв'язки між кишковим мікробіомом і резистентністю до інсуліну, цукровим діабетом 2-го типу і хворобою Альцгеймера можуть бути зумовлені тим, що ці захворювання виникають внаслідок аналогічних вікових змін мікробіома [2].

Таким чином, розуміння механізму осі «мікробіом – кишечник – мозок» при нейродегенеративних розладах і розроблення методів ефективного усунення мікробіомних порушень може дати помітну користь для підвищення ефективності клінічних підходів до лікування хворих з порушеннями ЦНС. Нейромедіатори, які може продукувати кишковий мікробіом, є головними модуляторами, що регулюють вісь «мікробіом – кишечник – мозок» і відіграють критичну роль у патогенезі нейродегенеративних хвороб [74, 75].

Перспективи використання засобів мікробіомної терапії в лікуванні хворих з нейродегенеративною патологією. Останніми роками вісь «мікробіом – кишечник – мозок» стала

не лише об'єктом одного з найбільш актуальних напрямів біомедичних досліджень, а й можливою терапевтичною мішенню для лікування хворих з порушеннями ЦНС [14, 76]. З'являється все більше інформації, яка свідчить, що відновлення структури та функціональної активності мікробіома може привести до стратегічного прориву в лікуванні і, що більш важливо, запобіганні нейродегенеративним захворюванням. Вважають, що прогрес у цій сфері може в недалекому майбутньому запропонувати нові комплексні схеми лікувально-профілактичної допомоги пацієнтам з деменцією, які сьогодні ще тільки окреслюються.

Цілкові імовірно, що поряд з іншими превентивними методами визначне місце в профілактиці розвитку нейродегенеративних захворювань посяде біоценозвідновлювальна терапія, наприклад з використанням пробіотиків та інших засобів, які благотворно впливають на структуру і функції мікробіома [4, 76–79].

Дійсно, останніми роками з'являється все більше досліджень, присвячених впливу пробіотиків на ЦНС. У 2013 р. для позначення пробіотиків, що сприятливо впливають на організм пацієнтів з неврологічними захворюваннями, було запропоновано спеціальний термін *психобіотик* [76].

Благотворний ефект психобіотиків багатоаспектний і включає індукцію імунomodуляції, синтез сигнальних молекул, захист проти фізіологічного стресу, антагонізм з патогенами, зміцнення кишкового епітеліального бар'єра тощо [2, 76, 80, 81]. Деякі результати дозволяють припустити, що окремі пробіотичні бактерії, наприклад певні штами біфідобактерій виду *Bifidobacterium infantis*, можуть змінювати концентрацію кінуреніну, що є попередником нейротрансмітера серотоніну в схемі метаболізму триптофану [77]. Цей пробіотичний мікроорганізм показав антидепресантну дію на преклінічних моделях депресії, і дослідники вважають, що його можна віднести до психобіотиків [76].

У зв'язку з усвідомленням значної ролі запальних процесів у розвитку нейродегенерації інтерес становлять пробіотичні бактерії, регулярне приймання яких приводить до збільшен-

ня в плазмі рівня ІЛ-10, який має сильні проти-запальні властивості. Такі властивості виявлено у деяких пробіотичних штамів з родів *Bifidobacterium*, *Propionibacterium* і *Lactobacillus* [4].

Встановлено, що окремі метаболіти пробіотичних бактерій чинять свою дію за межами травного тракту, зокрема, є повідомлення про їхній вплив на функцію мозку [4, 76]. Так, деякі біологічно активні сполуки, що синтезуються пробіотичними штамми, можуть взаємодіяти з імунною системою макроорганізму, його нервовою та ендокринною системами і спричиняють суттєві ефекти на здоров'я [4, 5].

У щурів пробіотичний штам *Bifidobacterium breve* 6330 збільшував загальну кількість варіантів BDNF (нейротрофічний чинник мозку) і зменшував рівень варіанту IV BDNF, який відіграє базисну роль у підтриманні життєздатності нейронів, а також сприяє зростанню і диференціації нових нейронів, утворенню нових синапсів у гіпокампі [78].

На моделях інсульту як у нормальних, так і в діабетичних мишей, з використанням різних підходів було показано, що, впливаючи на мікробіом за допомогою специфічних штамів виду *Clostridium butyricum*, які активно продукують бутират, можна послабляти когнітивні порушення, клітинні ушкодження і апоптоз [79].

У мишей, яким давали пробіотики, спостерігали поліпшення просторової пам'яті, синаптичної пластичності і значно меншу кількість Аβ-бляшок у гіпокампі [81, 82]. Дослідження показали, що при використанні багатокомпонентного пробіотика як добавки до корму мишей з прискореним старінням упродовж 8 місяців спостерігалася оздоровлення складу мікробіоти у фекаліях і в мозку. При цьому зменшувалися церебральні нейронні і синаптичні ушкодження та імунна активація у відповідь [81].

Автори дослідження [83] упродовж чотирьох місяців перорально вводили трансгенним мишам з модельованою хворобою Альцгеймера коктейль пробіотичних штамів, що складається з 5 видів лактобацил (*L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. paracasei*, *L. plantarum*) і 2 видів біфідобактерій (*B. breve*, *B. longum*). Після застосування пробіотичної

терапії у мишей спостерігали збільшення чисельності представників роду *Bifidobacterium* і зниження рівня бактерій *Campylobacteriales*, а також зміну вмісту метаболітів кишкових бактерій, таких як КЛЖК, що супроводжувалося поліпшенням когнітивної функції.

За результатами дослідження [84], кишкова мікробіота за допомогою продукування окремих КЛЖК, які інгібують утворення розчинних агрегатів АВ, може захищати від розвитку хвороби Альцгеймера. За даними [85], приймання пробіотика на основі штаму *B. breve* А1 сприяє зниженню рівня запалення і зменшенню експресії імунних реактивних генів у нейронах гіпокампа. У роботі [86] показано, що застосування пробіотиків приводило до поліпшення когнітивної поведінки у мишей з хворобою Альцгеймера порівняно з тваринами, яким не давали пробіотиків.

Введення живих клітин пробіотичних бактерій з родів *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* у травний тракт лабораторних щурів демонструвало позитивний ефект при лікуванні хвороби Альцгеймера [87]. На мишачій моделі хвороби Альцгеймера штаму *Bifidobacterium breve* А1 пролонгував когнітивні функції, що підтверджує перспективність його використання як ефективного лікувального засобу при деменції [85]. Зниження нейрозапалення на мишачих моделях показано також при використанні штаму *Lactobacillus casei* Shirota [4].

Слід зазначити, що клінічних досліджень щодо оцінки ефективності психобіотиків при деменції людини на сьогодні проведено набагато менше, ніж експериментів з використанням лабораторних тварин, проте накопичується все більше відомостей, що деякі пробіотики можна використовувати для зменшення у людей депресії і симптомів типу занепокоєння [9]. Так, дослідження, проведене за участю 36 здорових жінок, показало позитивну дію пробіотика (ферментований молочний продукт, що містить бактерії видів *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* і *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*) на мозкову активність. Зокрема, було виявлено помітну дію досліджуваного пробіотика на

активацію специфічних областей у мозку, які беруть участь у центральному контролі за емоціями та сприйняттям [88].

В іншій роботі [89], в якій автори поставили собі за мету з'ясувати можливості застосування пробіотиків при хворобі Альцгеймера, було показано, що у піддослідних осіб, які отримували впродовж кількох тижнів пробіотичну добавку (молоко, збагачене живими культурами видів *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* і *Lactobacillus fermentum*), відзначали значне поліпшення результатів тесту на дослідження мініментального стану порівняно з контролем та благотворний ефект на когнітивну функцію і метаболічний стан пацієнтів з хворобою Альцгеймера. Проте лікування пробіотиками було неефективним при окисидативному стресі і запаленні.

У дослідженні [90] виявлено підвищені рівні кінуреніну після призначення пробіотика, що, можливо, спричинено активацією макрофагів. Стимуляція імунних клітин може ініціювати механізми, пов'язані з видаленням амілоїдних агрегатів і пошкоджених клітин або з іншими можливостями. З іншого боку, така інтенсивна активація може негативно впливати на функцію кишкового бар'єра і посилювати нейродегенерацію.

За даними, наведеними у статті [91], у пацієнтів з хворобою Альцгеймера, які отримували пробіотики, спостерігали поліпшення когнітивної функції і сприятливі зміни у таких біомаркерах, як малондіальдегід і сироватковий тригліцерид. Автори припускають, що добавка пробіотиків може блокувати прогрес хвороби Альцгеймера. Проте клінічних відомостей недостатньо, щоб зробити остаточний висновок і рекомендувати пробіотики пацієнтам із хворобою Альцгеймера.

Точний механізм, за допомогою якого пробіотики здійснюють ефект при нейродегенеративних хворобах, залишається нез'ясованим. За деякими даними, добавка пробіотиків, імовірно, впливає на поведінку, тимчасово змінюючи стан транскрипції колективного мікробіома, що було показано на мишах і монозиготних близнюках [92].

Загалом дослідження сучасних психобіотиків показують, що вони можуть виконувати важливу роль у двонаправленій комунікації між кишковим мікробіомом і ЦНС з модуляцією функцій мозку. Попри те, що деталі взаємодії цих засобів із віссю «мікробіом — кишечник — мозок» ще не так добре вивчені, можна припустити, враховуючи вже здобуті знання, що розроблення ефективних психобіотиків і схем їх використання при лікуванні різних форм деменції може стати новим підходом до усунення амілоїдних відкладень у мозку за допомогою керування цією віссю і зменшення нейрозапалення.

Для більш коректної оцінки ефекту пробіотиків при деменції потрібні масштабні метатранскриптомні і метаболомні дослідження. Наразі застосування багатьох пробіотичних штамів і комплексів дає суперечливі клінічні результати [93]. Це зумовлює необхідність приділяти більше уваги порівняльній оцінці ефектів пробіотиків різного складу, оскільки досить поширена практика терапевтичного використання умовно-патогенних штамів бактерій може призводити до деяких негативних ефектів, зокрема системної інфекції, шлунково-кишкових побічних ефектів, перенесення генів від пробіотиків іншій мікрофлорі, шкідливих метаболічних дій пробіотиків, стимуляції імунної системи тощо [2, 4]. Очевидно, що майбутня пробіотична терапія нейродегенеративних захворювань потребує створення сучасних ефективних і безпечних засобів [93].

Різні види *пробіотиків* (резистентний крохмаль, інсулін, фруктоолігосахариди, галактоолігосахариди і ксилоолігосахариди) також можуть посилювати зростання благотворних кишкових мікроорганізмів [94, 95]. Згідно з результатами низки досліджень, вони, зокрема, продемонстрували активність у підтриманні різноманітності і стабільності мікробного співтовариства, здатність послабляти нейронний апоптоз і набрякання мозкової тканини, регулювати синтез і секрецію нейромедіаторів, знижувати експресію τ -білка і амілоїду A β 1-42 в мозку щурів з симптомами хвороби Альцгеймера [96]. Ці дані дають підстави для припущення, що терапевтичний ефект окремих

пробіотиків на нейродегенеративні хвороби зумовлений принаймні частковою дією на вісь «мікробіом — кишечник — мозок». Крім того, фруктоолігосахариди благотворно впливали на мозок через регуляцію GLP-1-рецепторного шляху в трансгенних APP/PS1-мишей [97].

Фахівці допускають, що добавка пробіотиків може бути корисною для літніх людей [98]. Підгодівля благотворної кишкової мікробіоти пробіотиками може давати загальний корисний результат, проте ще мало базових знань про взаємодії між макроорганізмом, кишковою мікробіотою і пробіотиками. Для їх ефективного використання в клінічній практиці потрібні рандомізовані контрольовані дослідження з великими когортами пацієнтів.

Крім пробіотиків і пребіотиків, для модуляції складу кишкового мікробіома використовують й інші засоби, які, за даними багатьох досліджень, показали свою ефективність у терапії мікробіомних розладів, асоційованих з деякими захворюваннями. Це, зокрема, синбіотики (комплекси пробіотиків з пребіотиками), інактивовані пробіотичні штами (парапробіотики), нутрицевтики (КЛЖК, глютамін, аргінін, поліненасичені жирні кислоти, харчові волокна тощо), деякі ентеросорбенти. Всі ці засоби також заслуговують на увагу, але інформації щодо їхнього ефективного застосування при деменції на сьогодні недостатньо. Враховуючи корисні властивості зазначених груп засобів, необхідні більш детальні дослідження.

Висновки. Підсумовуючи всю інформацію, проаналізовану в цій роботі, можна стверджувати, що мікробіом людини відіграє значну роль у двонаправленій комунікації між мозком і кишечником. З кожним роком збільшується кількість фактів, які свідчать, що порушення в осі «мікробіом — кишечник — мозок» здатні робити значний внесок у патогенез нейродегенеративних хвороб.

Хоча основними чинниками розвитку нейродегенеративної патології вважають старіння організму, метаболічні порушення, генетичну схильність, імунну та мітохондріальну дисфункції, інфекції, всі вони супроводжуються мікробіомними порушеннями. Тому цілком

закономірним є зростаючий інтерес світової наукової спільноти до причинно-наслідкового зв'язку діяльності ЦНС зі складом і функціональною активністю мікробних співтовариств, що населяють тіло людини.

Порушення складу мікробіома асоціюються зі зростанням рівня умовно-патогенної мікрофлори, яка є джерелом великої кількості амілоїдів, ліпополісахаридів, ТМАО та інших шкідливих метаболітів, спроможних індукувати системне запалення і порушення фізіологічних бар'єрів. Деякі продукти мікробного метаболізму в певних умовах, особливо при старінні, активно переміщуються з кишечника в ЦНС і стимулюють різноманітні патологічні процеси. Зокрема, бактеріальні амілоїди можуть запускати неправильне згортання білків і збільшувати агрегацію природних амілоїдів. Інші метаболіти кишкової мікробіоти активують мікроглію і посилюють запальну відповідь у ЦНС. Активована мікроглія запускає нейрозапалення в мозку, призводить до втрати нейронів, що і є головним фактором нейродегенерації.

На думку фахівців, оздоровлення кишкового мікробіома можна використати для профілактики когнітивних порушень і навіть як терапевтичний засіб при деменції. Встановлено, що деякі пробіотики (*психобіотики*) здатні благотворно впливати на діяльність ЦНС. Певні пробіотичні штами і їх консорціуми, що

мають комплекс особливих властивостей, пропонують розглядати як превентивний протизапальний засіб, який захищає мозок від дегенерації. Ці питання, а також видовий і штамовий склад психобіотиків, спектр їхньої активності, правила приймання, дозування, безпечного використання та ін. нині широко дебатовуються. Ця тема стає все більш актуальною і потребує поглибленого вивчення.

Зазначимо, що дослідження, здійснені на тваринних моделях, особливо з використанням гнотобіонтів, дозволили ідентифікувати низку активних механізмів впливу кишкового мікробіома на діяльність ЦНС. Проте для більш глибокого розуміння реальних взаємозв'язків в осі «мікробіом — кишечник — мозок» їх недостатньо. Розширення впровадження сучасних молекулярно-генетичних підходів у мікробіомному аналізі та застосування їх до великих когорт учасників у тривалих клінічних дослідженнях має привести до глибшого розуміння взаємозв'язків мікробної спільноти кишечника з порушеннями функцій мозку, можливостей їх профілактики та усунення. Це має першорядне значення для з'ясування напряду розроблення ефективних психобіотиків та інших засобів мікробіомної терапії, їх оптимального використання для профілактики нейродегенеративної патології і в комплексних схемах лікування хворих.

REFERENCES

1. Megur A. The Microbiota–Gut–Brain Axis and Alzheimer's Disease. *Nutrients*. 2021. **13**(1): 37. <https://doi.org/10.3390/nu13010037>
2. Liu S., Gao J., Zhu M., Liu K., Zhang H.-L. Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Molecular Neurobiology*. 2020. **57**: 5026–5043. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02073-3>
3. Zhuang Z., Yang R., Wang W., Lu Q., Huang T. Associations between gut microbiota and Alzheimer's disease, major depressive disorder, and schizophrenia. *J. Neuroinflamm.* 2020. **17**: 288. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01961-8>
4. Yankovskyy D.S., Shyrobokov V.P., Dyment G.S. *Microbiome*. Kyiv, 2018 [in Russian].
5. Shyrobokov V.P., Yankovskyy D.S., Dyment G.S. Microbiome and human aging (literature review). *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2019. **25**(4): 245–252.
6. Long-Smith C., O'Riordan K.J., Clarke G., Stanton C., Dinan T.G., Cryan J.F. Microbiota-gut-brain axis: New therapeutic opportunities. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2020. **60**(1): 477–502. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628>
7. Savidge T.C. Epigenetic Regulation of Enteric Neurotransmission by Gut Bacteria. *Front. Cell Neurosci.* 2016. **9**: 503. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00503>

8. Patel M. The Brain-Gut Axis in Alzheimer's Disease. *Advances in Alzheimer's Disease*. 2023. **12**: 29–37. <https://doi.org/10.4236/aad.2023.123003>
9. Chen M., Xie C.R., Shi Y.Z., Tang T.C., Zheng H.J. Gut microbiota and major depressive disorder: A bidirectional Mendelian randomization. *Journal of Affective Disorders*. 2022. **316**: 187–193. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.08.012>
10. Nandwana V., Debbarma S. Fecal Microbiota Transplantation: A Microbiome Modulation Technique for Alzheimer's Disease. *Cureus*. 2021. **13**(7): e16503. <https://doi.org/10.7759/cureus.16503>
11. Das T.K., Ganesh B.P. Interlink between the gut microbiota and inflammation in the context of oxidative stress in Alzheimer's disease progression. *Gut Microbes*. 2023. **15**(1): 2206504. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2206504>
12. Arora K., Green M., Prakash S. The Microbiome and Alzheimer's Disease: Potential and Limitations of Prebiotic, Synbiotic, and Probiotic Formulations. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2020. **8**: 537847. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.537847>
13. Alonso R., Pisa D., Fernández-Fernández A.M., Carrasco L. Infection of Fungi and Bacteria in Brain Tissue from Elderly Persons and Patients with Alzheimer's Disease. *Front. Aging Neurosci.* 2018. **10**: 159. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00159>
14. Angelucci F., Cechova K., Amlerova J., Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J. Neuroinflamm.* 2019. **16**: 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1494-4>
15. Liu F., Li J., Wu F., Zheng H., Peng Q., Zhou H. Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl. Psychiatry*. 2019. **9**(1): 43. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0389-6>
16. Valles-Colomer M., Falony G., Darzi Y. et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat. Microbiol.* 2019. **4**(4): 623–632. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x>
17. Weinhard L., di Bartolomei G., Bolasco G. et al. Microglia remodel synapses by presynaptic trogocytosis and spine head filopodia induction. *Nat. Commun.* 2018. **9**: 1228. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03566-5>
18. Westfall S., Lomis N., Kahouli I., Dia S.Y., Singh S.P., Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: Deciphering the gut brain axis. *Cell Mol. Life Sci.* 2017. **74**(20): 3769–3787. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2550-9>
19. Liu J., Xu Y., Jiang B. Novel Insights Into Pathogenesis and Therapeutic Strategies of Hepatic Encephalopathy, From the Gut Microbiota Perspective. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021. **11**: 586427. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.586427>
20. Clarke G., Grenham S., Scully P., Fitzgerald P., Moloney R.D., Shanahan F., Dinan T.G., Cryan J.F. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol. Psychiatry*. 2013. **18**: 666–673. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.77>
21. Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. **16**: 461–478. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>
22. Ho L., Ono K., Tsuji M., Mazzola P., Singh R., Pasinetti G.M. Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms. *Expert Rev. Neurother.* 2018. **18**: 83–90. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1400909>
23. Moțățianu A., Șerban G., Andone S. The Role of Short-Chain Fatty Acids in Microbiota-Gut-Brain Cross-Talk with a Focus on Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. **24**(20): 15094. <https://doi.org/10.3390/ijms242015094>
24. Strandwitz P., Kim K.H., Terekhova D. et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nat. Microbiol.* 2019. **4**(3): 396–403. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0307-3>
25. Govindpani K., Calvo-Flores Guzmán B., Vinnakota C., Waldvogel H.J., Faull R.L., Kwakowsky A. Towards a better understanding of GABAergic remodeling in Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. **18**(8): 1813. <https://doi.org/10.3390/ijms18081813>
26. Cattaneo A., Cattane N., Galluzzi S. et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol. Aging*. 2017. **49**: 60–68. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.019>
27. Finneran D.J., Nash K.R. Neuroinflammation and fractalkine signaling in Alzheimer's disease. *J. Neuroinflamm.* 2019. **16**: 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1412-9>
28. Ahmad M.H., Fatima M., Mondal A.C. Influence of microglia and astrocyte activation in the neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease: Rational insights for the therapeutic approaches. *J. Clin. Neurosci.* 2019. **59**: 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.034>

29. González-Reyes R.E., Nava-Mesa M.O., Vargas-Sánchez K., Ariza-Salamanca D., Mora-Muñoz L. Involvement of astrocytes in Alzheimer's disease from a neuroinflammatory and oxidative stress perspective. *Front. Mol. Neurosci.* 2017. **10**: 1–20. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00427>
30. Condello C., Yuan P., Schain A., Grutzendler J. Microglia constitute a barrier that prevents neurotoxic protofibrillar A β 42 hotspots around plaques. *Nat. Commun.* 2015. **6**: 6176. <https://doi.org/10.1038/ncomms7176>
31. Bagyinszky E., Giau V.V., Shim K., Suk K., An S.S.A., Kim S.Y. Role of inflammatory molecules in the Alzheimer's disease progression and diagnosis. *J. Neurol. Sci.* 2017. **376**: 242–254. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.03.031>
32. Villegas-Llerena C., Phillips A., Garcia-Reitboeck P., Hardy J., Pocock J.M. Microglial genes regulating neuroinflammation in the progression of Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2016. **36**: 74–81. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.10.004>
33. Bonham L.W., Sirkis D.W., Yokoyama J.S. The Transcriptional Landscape of Microglial Genes in Aging and Neurodegenerative Disease. *Front. Immunol.* 2019. **10**: 1170. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01170>
34. Hong S., Beja-Glasser V.F., Nfonoyim B.M. et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science.* 2016. **352**: 712–716. <https://doi.org/10.1126/science.aad8373>
35. Thakur S., Dhapola R., Sarma P., Medhi B., Reddy D.H. Inflammation, Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Current Progress in Molecular Signaling and Therapeutics. *Inflammation.* 2023. **46**: 1–17. <https://doi.org/10.1007/s10753-022-01721-1>
36. Fülling C., Lach G., Bastiaanssen T.F.S., Fouhy F., O'Donovan A.N., Ventura-Silva A.P., Stanton C., Dinan T.G., Cryan J.F. Adolescent dietary manipulations differentially affect gut microbiota composition and amygdala neuroimmune gene expression in male mice in adulthood. *Brain Behav. Immun.* 2020. **87**: 666–678. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.02.013>
37. Franceschi F., Ojetti V., Candelli M., Covino M., Cardone S. Microbes and Alzheimer' disease: Lessons from H. pylori and GUT microbiota. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019. **23**: 426–430. https://doi.org/10.26355/eurrev_201901_16791
38. Rieder R., Wisniewski P.J., Alderman B.L., Campbell S.C. Microbes and mental health: A review. *Brain Behav. Immun.* 2017. **66**: 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.01.016>
39. Cerovic M., Forloni G., Balducci C. Neuroinflammation and the Gut Microbiota: Possible Alternative Therapeutic Targets to Counteract Alzheimer's Disease? *Front. Aging Neurosci.* 2019. **11**: 284. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00284>
40. Ochoa-Repáraz J., Kasper L.H. The Microbiome and Neurologic Disease: Past and Future of a 2-Way Interaction. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* 2018. **15**: 1–4. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0604-9>
41. Mehrabadi S., Sadr S.S. Assessment of probiotics mixture on memory function, inflammation markers, and oxidative stress in an Alzheimer's disease model of rats. *Iran. Biomed. J.* 2020. **24**: 220–228. <https://doi.org/10.29252/ibj.24.4.220>
42. Chang C., Lin C., Lane H.Y. D-glutamate and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. **21**: 2676. <https://doi.org/10.3390/ijms21082676>
43. Janeiro M.H., Ramírez M.J., Solas M. Dysbiosis and Alzheimer's disease: cause or treatment opportunity? *Cell Mol. Neurobiol.* 2022. **42**(2): 377–387. <https://doi.org/10.1007/s10571-020-01024-9>
44. Schirmer M., Garner A., Vlamakis H., Xavier R.J. Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019. **17**: 497–511. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0213-6>
45. Marizzoni M., Mirabelli P., Mombelli E. et al. A peripheral signature of Alzheimer's disease featuring microbiota-gut-brain axis markers. *Alzheimer's Res. Ther.* 2023. **15**(1): 101. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01218-5>
46. Friedland R.P., Chapman M.R. The role of microbial amyloid in neurodegeneration. *PLoS Pathog.* 2017. **13**: e1006654. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006654>
47. Gao Q., Wang Y., Wang X. et al. Decreased levels of circulating trimethylamine N-oxide alleviate cognitive and pathological deterioration in transgenic mice: a potential therapeutic approach for Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*. 2019. **11**: 8642–8663. <https://doi.org/10.18632/aging.102352>
48. Zhu W., Gregory J.C., Org E., Buffa J.A., Gupta N., Wang Z., Li L., Fu X., Wu Y., Mehrabian M., Sartor R.B., McIntyre T.M., Silverstein R.L., Tang W.H.W., DiDonato J.A., Brown J.M., Lusa A.J., Hazen S.L. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell.* 2016. **165**: 111–124. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.011>
49. Kahn M.S., Kranjac D., Alonzo C.A., Haase J.H., Cedillos R.O., McLinden K.A., Boehm G.W., Chumley M.J. Prolonged elevation in hippocampal A β and cognitive deficits following repeated endotoxin exposure in the mouse. *Behav. Brain Res.* 2012. **229**: 176–184. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.01.010>

50. Zhao Y., Cong L., Jaber V., Lukiw W.J. Microbiome-derived lipopolysaccharide enriched in the perinuclear region of Alzheimer's disease brain. *Front. Immunol.* 2017. **8**: 1–6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01064>
51. Zhan X. Author response: Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology. *Neurology.* 2017. **88**: 2338. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004048>
52. Ganesh B.P., Versalovic J. Luminal conversion and immunoregulation by probiotics. *Front. Pharmacol.* 2015. **6**: 269. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00269>
53. Parker A., Fonseca S., Carding S.R. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut Microbes.* 2020. **11**: 135–157. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1638722>
54. Vardhini D., Suneetha S., Ahmed N. et al. Comparative proteomics of the Mycobacterium leprae binding protein myelin P0: Its implication in leprosy and other neurodegenerative diseases. *Infect. Genet. Evol.* 2004. **4**(1): 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2003.11.001>
55. Choroszy-Król I., Frej-Mądrzak M., Hober M., Sarowska J., Jama-Kmiecik A. Infections caused by Chlamydomydia pneumoniae. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2014. **23**: 123–126. <https://doi.org/10.17219/acem/37035>
56. Pisa D., Alonso R., Juarranz A., Rábano A., Carrasco L. Direct visualization of fungal infection in brains from patients with Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* 2015. **43**: 613–624. <https://doi.org/10.3233/JAD-141386>
57. Wang X., Sun G., Feng T. et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression. *Cell Res.* 2019. **29**: 787–803. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0216-x>
58. Zenaro E., Piacentino G., Constantin G. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis.* 2017. **107**: 41–56. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.07.007>
59. Hoyles L., Snelling T., Umlai U.K., Nicholson J.K., Carding S.R., Glen R.C., McArthur S. Microbiome-host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood-brain barrier. *Microbiome.* 2018. **6**: 55. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0439-y>
60. Pellegrini C., Antonioli L., Colucci R., Blandizzi C., Fornai M. Interplay among gut microbiota, intestinal mucosal barrier and enteric neuro-immune system: a common path to neurodegenerative diseases? *Acta Neuropathol.* 2018. **136**: 345–361. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1856-5>
61. Emery D.C., Shoemark D.K., Batstone T.E., Waterfall C.M., Coghill J.A., Cerajewska T.L., Davies M., West N.X., Allen S.J. 16S rRNA next generation sequencing analysis shows bacteria in Alzheimer's post-mortem brain. *Front. Aging Neurosci.* 2017. **9**: 195. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00195>
62. Eimer W.A., Vijaya Kumar D.K., Navalpur Shanmugam N.K. et al. Alzheimer's disease-associated β -amyloid is rapidly seeded by Herpesviridae to protect against brain infection. *Neuron.* 2018. **99**: 56–63. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.030>
63. Liu C.Y., Wang X., Liu C., Zhang H.L. Pharmacological targeting of microglial activation: new therapeutic approach. *Front. Cell Neurosci.* 2019. **13**: 514. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00514>
64. Alexandrov P., Zhai Y., Li W., Lukiw W. Lipopolysaccharide-stimulated, NF- κ B-, miRNA-146a- and miRNA-155-mediated molecular-genetic communication between the human gastrointestinal tract microbiome and the brain. *Folia Neuropathol.* 2019. **57**: 211–219. <https://doi.org/10.5114/fn.2019.88449>
65. Niraula A., Sheridan J.F., Godbout J.P. Microglia priming with aging and stress. *Neuropsychopharmacology.* 2017. **42**: 318–333. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.185>
66. Wolozin B., Ivanov P. Stress granules and neurodegeneration. *Nat. Rev. Neurosci.* 2019. **20**: 649–666. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0222-5>
67. Dobra I., Pankivskyi S., Samsonova A., Pastre D., Hamon L. Relation between stress granules and cytoplasmic protein aggregates linked to neurodegenerative diseases. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2018. **18**: 107. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0914-7>
68. Vanderweyde T., Apicco D.J., Youmans-Kidder K. et al. Interaction of tau with the RNA-binding protein TIA1 regulates tau pathophysiology and toxicity. *Cell Rep.* 2016. **15**: 1455–1466. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.04.045>
69. Ambadipudi S., Biernat J., Riedel D., Mandelkow E., Zweckstetter M. Liquid-liquid phase separation of the microtubule-binding repeats of the Alzheimer-related protein tau. *Nat. Commun.* 2017. **8**: 275. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00480-0>
70. Basu M., Courtney S.C., Brinton M.A. Arsenite-induced stress granule formation is inhibited by elevated levels of reduced glutathione in West Nile virus-infected cells. *PLoS Pathog.* 2017. **13**: e1006240. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006240>
71. Copley J.N., Fiorello M.L., Bailey D.M. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biol.* 2018. **15**: 490–503. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.01.008>

72. Boccardi V., Murasecco I., Mecocci P. Diabetes drugs in the fight against Alzheimer's disease. *Ageing Res. Rev.* 2019. **54**: 100936. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100936>
73. Steen E., Terry B.M., Rivera E.J. et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease — is this type 3 diabetes? *J. Alzheimer's Dis.* 2005. **7**: 63–80. <https://doi.org/10.3233/jad-2005-7107>
74. Mittal R., Debs L.H., Patel A.P., Nguyen D., Patel K., O'Connor G., Grati M., Mittal J., Yan D., Eshraghi A.A., Deo S.K., Daunert S., Liu X.Z. Neurotransmitters: the critical modulators regulating gut-brain axis. *J. Cell Physiol.* 2017. **232**: 2359–2372. <https://doi.org/10.1002/jcp.25518>
75. Manyevitch R., Protas M., Scarpicello S. et al. Evaluation of metabolic and synaptic dysfunction hypotheses of Alzheimer's disease (AD): a meta-analysis of CSF markers. *Curr. Alzheimer Res.* 2018. **15**(2): 164–181. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170921122458>
76. Dinan T.G., Stanton C., Cryan J.F. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol. Psych.* 2013. **74**: 720–726. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001>
77. Clarke G., Mckernan D.P., Gaszner G., Quigley E.M., Cryan J.F., Dinan T.G. A distinct profile of tryptophan metabolism along the kynurenine pathway downstream of toll-like receptor activation in irritable bowel syndrome. *Front. Pharmacol.* 2012. **3**. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00090>
78. O'Sullivan E., Barrett E., Grenham S. et al. BDNF expression in the hippocampus of maternally separated rats: does Bifidobacterium breve 6330 alter BDNF levels? *Benef. Microbes.* 2011. **2**: 199–207. <https://doi.org/10.3920/BM2011.0015>
79. Sun J., Ling Z., Wang F., Chen W., Li H., Jin J., Zhang H., Pang M., Yu J., Liu J. Clostridium butyricum pretreatment attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in mice via antioxidation and anti-apoptosis. *Neurosci. Lett.* 2016. **613**: 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.12.047>
80. Abraham D., Feher J., Scuderi G.L., Szabo D., Dobolyi A., Cservenak M., Juhasz J., Ligeti B., Pongor S., Gomez-Cabre M.C., Vina J., Higuchi M., Suzuki K., Boldogh I., Radak Z. Exercise and probiotics attenuate the development of Alzheimer's disease in transgenic mice: role of microbiome. *Exp. Gerontol.* 2019. **115**: 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.12.005>
81. Yang X., Yu D., Xue L., Li H., Du J. Probiotics modulate the microbiota-gut-brain axis and improve memory deficits in aged SAMP8 mice. *Acta Pharm. Sin. B.* 2020. **10**: 475–487. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.07.001>
82. Rezaei Asl Z., Sepehri G., Salami M. Probiotic treatment improves the impaired spatial cognitive performance and restores synaptic plasticity in an animal model of Alzheimer's disease. *Behav. Brain Res.* 2019. **376**: 112183. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112183>
83. Bonfili L., Cecarini V., Berardi S. et al. Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels. *Sci. Rep.* 2017. **7**: 2426. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02587-2>
84. Zhang M., Zhao D., Zhou G., Li C. Dietary Pattern, Gut Microbiota, and Alzheimer's Disease. *J. Agric. Food Chem.* 2020. **68**(46): 12800–12809. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b08309>
85. Kobayashi Y., Sugahara H., Shimada K. et al. Therapeutic potential of Bifidobacterium breve strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 2017. **7**: 13510. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13368-2>
86. Lee E.H., Kim G.H., Park H.K., Kang H.J., Park Y.K., Lee H.A., Hong C.H., Moon S.Y., Kang W., Oh H.S., Yoon H.J., Choi S.H., Jeong J.H. Effects of the multidomain intervention with nutritional supplements on cognition and gut microbiome in early symptomatic Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *Front. Aging Neurosci.* 2023. **15**: 1266955. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1266955>
87. Athari Nik Azm S., Djazayeri A., Safa M., Azami K., Ahmadvand B., Sabbaghziarani F., Sharifzadeh M., Vafa M. Lactobacilli and bifidobacteria ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in β -amyloid (1-42) injected rats. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2018. **43**: 718–726. <https://doi.org/10.1139/apnm-2017-0648>
88. Tillisch K., Labus J., Kilpatrick L., Jiang Z., Stains J., Ebrat B., Guyonnet D., Legrain-Raspaud S., Trotin B., Naliboff B., Mayer E.A. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology.* 2013. **144**(7): 1394–1401. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.043>
89. Akbari E., Asemi Z., Kakhaki R.D., Bahmani F., Kouchaki E., Tamtaji O.R., Hamidi G.A., Salami M. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind and controlled trial. *Front. Aging Neurosci.* 2016. **8**: 256. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256>
90. Leblhuber F., Steiner K., Schuetz B., Fuchs D., Gostner J.M. Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer's Dementia — An Explorative Intervention Study. *Curr. Alzheimer Res.* 2018. **15**: 1106–1113. <https://doi.org/10.2174/1389200219666180813144834>

91. Sotoudegan F., Daniali M., Hassani S., Nikfar S., Abdollahi M. Reappraisal of probiotics safety in human. *Food Chem. Toxicol.* 2019. **129**: 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.04.032>
92. McNulty N.P., Yatsunencko T., Hsiao A. et al. The impact of a consortium of fermented milk strains on the gut microbiome of gnotobiotic mice and monozygotic twins. *Sci. Transl. Med.* 2011. **3**: 106ra106. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002701>
93. Suez J., Zmora N., Segal E., Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat. Med.* 2019. **25**: 716–729. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0439-x>
94. Míguez B., Gómez B., Parajó J.C., Alonso J.L. Potential of fructooligosaccharides and xylooligosaccharides as substrates to counteract the undesirable effects of several antibiotics on elder fecal microbiota: a first in vitro approach. *J. Agric. Food Chem.* 2018. **66**: 9426–9437. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b02940>
95. Schokker D., Fledderus J., Jansen R., Vastenhouw S.A., de Bree F.M., Smits M.A., Jansman A.A.J.M. Supplementation of fructooligosaccharides to suckling piglets affects intestinal microbiota colonization and immune development. *J. Anim. Sci.* 2018. **96**: 2139–2153. <https://doi.org/10.1093/jas/sky110>
96. Chen D., Yang X., Yang J., Lai G., Yong T., Tang X., Shuai O., Zhou G., Xie Y., Wu Q. Prebiotic effect of fructooligosaccharides from *Morinda officinalis* on Alzheimer's disease in rodent models by targeting the microbiota-gut-brain axis. *Front. Aging Neurosci.* 2017. **9**: 403. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00403>
97. Sun J., Liu S., Ling S., Wang F., Ling Y., Gong T., Fang N., Ye S., Si J., Liu J. Fructooligosaccharides ameliorating cognitive deficits and neurodegeneration in APP/PS1 transgenic mice through modulating gut microbiota. *J. Agric. Food Chem.* 2019. **67**: 3006–3017. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b07313>
98. Shokryazdan P., Faseleh Jahromi M., Navidshad B., Liang J.B. Effects of prebiotics on immune system and cytokine expression. *Med. Microbiol. Immunol.* 2017. **206**: 1–9. <https://doi.org/10.1007/s00430-016-0481-y>

Volodymyr P. Shyrobokov

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ORCID: <https://orcid.org/0000-Q0Q2-7474-5895>

Galyna S. Dymant

Scientific-Production Company “OD Prolisok”, Kyiv, Ukraine

ORCID: <https://orcid.org/Q000-0QQ2-7474-5895>

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE INTESTINAL MICROBIOME AND THE DEVELOPMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES (REVIEW)

The review is devoted to the connection of natural human microbiome with the development of neurodegenerative pathology. In recent years, a lot of convincing evidence of the huge potential of the microbiome's effect on various processes of the human body, including behavior and brain biochemistry, has been obtained. Based on these data, experts consider the microbiome as an additional human organ that, actively participating in digestion, management of metabolic processes, maintenance of the integrity of the epithelial barrier, development and strengthening of the immune system and a number of other physiological functions, optimizes the conditions for the normal life of the human body in general. The subtle mechanisms of the development and pathogenesis of various forms of neurodegenerative pathology have not been fully deciphered, but the results of numerous studies indicate the participation of the intestinal microbiome in maintaining brain health, as well as the triggering role of a disturbed “gut – microbiome – brain” axis in the development of neurodegenerative pathology. According to experts, the prevention of microbiome disruption and microbiome restoration using certain types of probiotics and other means of microbiome therapy can become one of the tools for the prevention of neurodegenerative diseases and an important component of complex treatment schemes for patients.

Keywords: microbiome, dementia, neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, microglia, metabolites, amyloids, probiotics, psychobiotics.

Cite this article: Shyrobokov V.P., Dymant G.S. The relationship between the intestinal microbiome and the development of neurodegenerative diseases (review). *Visn. Nac. Akad. Nauk Ukr.* 2024. (7): 77–94. <https://doi.org/10.15407/visn2024.07.077>