

4-бөлім  
**МИКРОБИОЛОГИЯ**

---

Section 4  
**MICROBIOLOGY**

---

Раздел 4  
**МИКРОБИОЛОГИЯ**

**Аскарова Ш.Н.<sup>1</sup>, Кушугулова А.Р.<sup>2</sup>, Кайырлыкызы А.<sup>3</sup>,  
Цой А.К.<sup>4</sup>, Масуд А.<sup>5</sup>, Олжаев Ф.С.<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>e-mail: shaskarova@nu.edu.kz

<sup>2</sup>e-mail: akushugulova@nu.edu.kz

<sup>3</sup>e-mail: aiym.kaiyrlykyzy@nu.edu.kz

<sup>4</sup>e-mail: andrey.tsoy@nu.edu.kz

<sup>5</sup>e-mail: abdulrazak.masoud@nu.edu.kz

<sup>6</sup>e-mail: folzhayev@nu.edu.kz

National Laboratory Astana, Назарбаев Университет,  
Казахстан, г. Астана

## **КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Болезнь Альцгеймера является хроническим неизлечимым нейродегенеративным заболеванием и наиболее распространенной формой возрастной деменции. На развитие этой патологии у пожилых людей влияют различные факторы, такие как образ жизни, уровень стресса, генетическая предрасположенность, хронические заболевания, а также факторы окружающей среды. Одним из факторов, влияющим на состояние здоровья человека и привлекающим все большее внимание ученых за последние 15 лет, является кишечный микробиом. Микробиом кишечника – это сообщество микроорганизмов, колонизирующих желудочно-кишечный тракт и оказывающих огромное влияние на физиологию человека в норме и патологии. В последние годы накоплена значительная информация о том, что состав кишечной микрофлоры изменяется при различных патологических состояниях организма человека, включая нейродегенеративные заболевания. В связи с вышесказанным, в настоящей обзорной статье обсуждается связь кишечного микробиома и головного мозга и роль микроорганизмов, населяющих гастроэнтеральный тракт в развитии болезни Альцгеймера.

**Ключевые слова:** головной мозг, нейродегенерация, болезнь Альцгеймера, бета-амилоид, кишечник, кишечный микробиом.

Askarova Sh.N.<sup>1</sup>, Kushugulova A.R.<sup>2</sup>, Kaiyrlykyzy A.<sup>3</sup>,  
Tsoy A.K.<sup>4</sup>, Masoud A.<sup>5</sup>, Olzhayev F.S.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>e-mail: shaskarova@nu.edu.kz

<sup>2</sup>e-mail: akushugulova@nu.edu.kz

<sup>3</sup>e-mail: aiym.kaiyrlykyzy@nu.edu.kz

<sup>4</sup>e-mail: andrey.tsoy@nu.edu.kz

<sup>5</sup>e-mail: abdulrazak.masoud@nu.edu.kz

<sup>6</sup>e-mail: folzhayev@nu.edu.kz

National Laboratory Astana, JSC "Nazarbayev University,  
Kazakhstan, Astana

## **Intestinal Microbiome and Alzheimer's Disease**

Alzheimer's disease is a chronic, incurable neurodegenerative disease and the most common form of age-related dementia. The on-set of this disease among the elderly population is influenced by various factors such as lifestyle, stress levels, genetic predisposition, chronic diseases, and environmental factors. Intestinal microbiome is one of the factors affecting human health and is increasingly attracting the attention of scientists over the past 15 years. Intestinal microbiomes are a community of microorganisms that colonize the gastrointestinal tract and have a huge impact on human physiology both in health and during diseases. In recent years, considerable amount of information has accumulated regarding the notion that the composition of the intestinal microflora changes with respect to various pathological conditions

of the human body, including neurodegenerative diseases. This review article, therefore discusses the relationship between intestinal microbiome and the brain and the role microorganisms inhabiting the gastro-enteric tract play in the development of Alzheimer's disease.

**Key words:** brain, neurodegeneration, Alzheimer's disease, amyloid- $\beta$ , gut, gut microbiom.

Асқарова Ш.Н.<sup>1</sup>, Қушугулова А.Р.<sup>2</sup>, Қайырлыққызы А.<sup>3</sup>,

Цой А.К.<sup>4</sup>, Масуд А.<sup>5</sup>, Олжаев Ф.С.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>e-mail: shaskarova@nu.edu.kz

<sup>2</sup>e-mail: akushugulova@nu.edu.kz

<sup>3</sup>e-mail: aiym.kaiyrlykyzy@nu.edu.kz

<sup>4</sup>e-mail: andrey.tsoy@nu.edu.kz

<sup>5</sup>e-mail: abdulrazak.masoud@nu.edu.kz

<sup>6</sup>e-mail: folzhayev@nu.edu.kz N

National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті,  
Қазақстан, Астана қ.

### Ішек микробиомы және Альцгеймер ауруы

Альцгеймер ауруы – бұл созылмалы нейродегенеративті ауру және жасқа байланысты деменцияның ең таралған түрі болып табылады. Бұл патологияның егде жастағы адамдарда дамуына өмір салты, стресс деңгейі, генетикалық бейімділік, созылмалы аурулар және қоршаған орта факторлары сияқты түрлі факторлар ықпал етеді. Соңғы он бес жылда ғалымдардың назарын аударған адам денсаулығына әсер ететін факторлардың бірі – ішек микробиомы. Ішек микробиомы – асқазан-ішек жолын колониялайтын және адам денсаулығы мен ауруларында адам физиологиясына үлкен әсер ететін микроорганизмдердің қауымдастығы болып табылады. Соңғы жылдары ішек микрофлорасының құрамы адам ағзасының әртүрлі патологиялық жағдайларында, оның ішінде нейродегенеративті аурулардың өзгеруіне байланысты айтарлықтай ақпарат жинақталған. Жоғарыда айтылғандарға байланысты, осы мақалада ішек микробиомы мен мидың өзара байланысы және Альцгеймер ауруы дамуында асқазан-ішек микроорганизмдердің рөлі талқыланады.

**Түйін сөздер:** бас миы, нейродегенерация, Альцгеймер ауруы, бета-амилоид, ішек, ішек микробиомы.

### Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) является хроническим быстро прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся потерей памяти, драматическими изменениями характера и поведения, а на поздних стадиях невозможностью осуществлять нормальную ежедневную жизнедеятельность. В настоящее время БА является наиболее распространенной формой возрастной деменции [1, 2]. Уровень заболеваемости БА увеличивается с возрастом и поражает примерно 10% людей в возрасте 65-75 лет и 32% пожилых людей в возрасте 80 лет и старше [1, 2]. Согласно прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения, ситуация с ростом заболеваемости возрастной деменции ухудшается с каждым годом, и к 2050 году количество больных увеличится в три раза. К сожалению, в настоящий момент нет точных данных по количеству пожилых людей, страдающих деменцией в Казахстане. Однако, основываясь на данных мировой статистики и учитывая тот факт, что всего Казахстан населяет 18 034 млн граждан, можно предположить, что в нашей стране не менее 200

000 человек преклонного возраста могут страдать возрастной деменцией.

Лишь небольшую долю случаев возрастной деменции можно объяснить аутосомно-доминантным наследованием; их относят к так называемой ранней семейной форме болезни Альцгеймера (БА), связанной с мутациями APP (Amyloid Precursor Protein) или ферментов, ответственных за протеолиз APP [3, 4]. Тем не менее, большинство случаев БА являются мультифакториальными с невыясненной этиологией [3, 4]. Данный вид заболевания называют «поздней» болезнью Альцгеймера спорадического типа. На развитие этой патологии у пожилых людей влияют различные факторы, такие как образ жизни, уровень стресса, наследственная предрасположенность, хронические заболевания (заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет), физиологическое состояние организма, а также факторы, связанные с окружающей средой [5].

Одним из факторов, влияющих на состояние здоровья человека, и привлекающим все большее внимание ученых, является кишечный микробиом. Кишечник человека населяет

1000 видов и 7000 штаммов бактерий, в сумме составляющих  $10^{13}$ - $10^{14}$  микроорганизмов, среди которых самыми распространенными являются бактерии, принадлежащие к отделам *Firmicutes* (51%) и *Bacteroidetes* (48%) [6]. К отделу *Firmicutes*, включающего в себя как грамположительные, так и грамотрицательные виды, принадлежат рода *Lactobacillus* (грамположительные), *Eubacterium* (грамположительные), *Clostridium* (грамположительные). К отделу *Bacteroidetes* принадлежат грамотрицательные бактерии рода *Bacteroides* and *Prevotella* [7]. *Оставшийся 1% бактерий принадлежит к другим отделам, таким как Proteobacteria* (грамотрицательные, в частности род *Escherichia*), *Actinobacteria* (грамположительные, в частности род *Bifidobacterium*), *Fusobacteria* (грамотрицательные), *Spirochaetes* (грамотрицательные), *Verrucomicrobia* (грамотрицательные) и *Lentisphaerae* (грамотрицательные) [8].

До недавнего времени было принято считать, что кишечный микробиом вовлечен в процессы, протекающие исключительно в кишечнике, такие как ферментация углеводов, синтез витаминов (в частности витамина В и К) и метаболизм ксенобиотиков, а также выступает барьером для патологических бактерий. Однако за последние 15 лет функции кишечного микробиома были пересмотрены, так как была показана прямая взаимосвязь между плотностью и видовым составом кишечного микробиома и развитием ряда патологических состояний, таких как диабет и ожирение [9], которые, в свою очередь, являются известными факторами риска развития спорадической формы БА. Более того, появляется все больше данных о том, что кишечный микробиом способен оказывать влияние на функции мозга [8, 10], и изменения микробиома кишечника были зарегистрированы у пациентов с БА [11]. Так как БА является возраст-ассоциированным заболеванием, особый интерес в этой связи представляют возрастные изменения состава кишечного микробиома, и возникает закономерный вопрос о том, каким образом микроорганизмы, населяющие гастроэнтеральный тракт, могут быть вовлечены в патогенез данного вида деменции.

### Патогенез болезни Альцгеймера

С гистопатологической точки зрения, БА характеризуется двумя отличительными чертами – формированием в головном мозге амилоидных бляшек, состоящих из нерастворимой формы

белка бета-амилоида (A $\beta$ ) и образованием нейрофибриллярных клубков, состоящих из тау-белка (*p-tau*). A $\beta$  образуется в нейронах путем последовательного протеолиза белка APP (amyloid precursor protein) с помощью ферментов  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретазы [12]. APP – это трансмембранный белок, который экспрессируется во многих тканях; в нейронах он сосредоточен в синапсах [13, 14]. Посттрансляционный процессинг APP, осуществляемый специфическими протеазами семейства секретаз ( $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ ), может протекать двумя путями: так называемыми «амилоидогенным» и «неамилоидогенным» [15]. Неамилоидогенный путь протеолиза APP осуществляется  $\alpha$ -секретазой; в результате амилоидогенного процессинга  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретазами образуются 3 молекулы – собственно A $\beta$ , sAPP $\beta$  и внутриклеточный домен APP (AICD – APP intracellular domain). Однажды сформировавшись, A $\beta$  активирует специфические киназы, такие как гликоген синтаза (GSK-3 $\beta$ ) и DYRK1A, которые, в свою очередь, запускают каскад реакций, приводящих к гиперфосфорилированию и агрегации *p-tau*. Дальнейшая аккумуляция A $\beta$  и *p-tau* в тканях головного мозга приводит к нейровоспалению, окислительному стрессу, митохондриальной дисфункции, нарушениям липидного обмена и кальциевого гомеостаза, дисрегуляции ферментных систем (фосфатаз, киназ, протеаз), эпигенетическим изменениям и нарушениям нейротрансмиттерных путей. В пораженных участках нервной ткани наблюдается ряд патологических нарушений структуры и функции нейронов с последующей гибелью клеток. Как следствие нейродегенеративных процессов, на поздних стадиях развития болезни происходит значительное уменьшение объема головного мозга, приводящее к прогрессирующей потере памяти и речевых навыков, утрате способностей к самообслуживанию и управлению физиологическими процессами.

### Влияние кишечного микробиома на функции головного мозга

Центральная нервная система (ЦНС) регулирует проницаемость, секрецию, перистальтику и иммунитет пищеварительного тракта путем воздействия на энтеральную нервную систему, мышечные ткани и мукозный слой кишечника через эфферентные автономные нервные пути [16]. Так же есть данные о том, что высокий уровень стресса в ЦНС влияет на физиологию кишечника и может вызывать изменения состава

кишечной флоры [17]. В свою очередь, кишечный микробиом способен оказывать влияние на функции головного мозга через афферентные сигнальные пути, а также посредством секреции биологически активных веществ [18, 19]. Опубликован ряд работ о том, что дисбактериоз кишечника, вызванный изменениями диеты и патогенными микроорганизмами, а также использованием антибиотиков, пробиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов влияет на когнитивные функции мозга [20, 21].

Так, было показано, что острый стресс и инфицирование условно-патогенными микроорганизмами (*Citrobacter rodentium*) приводит к расстройствам памяти у мышей линии C57BL/6 [22]. Более того, у стерильных мышей линии Swiss-Webster, содержащихся в условиях, исключающих постнатальную колонизацию кишечника бактериями, дефицит пространственной и рабочей памяти наблюдался вне зависимости от инфекции и стресса и сопровождался сниженной экспрессией нейротрофического фактора головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [22]. BDNF является одним из ключевых нейротрофинов, играющих важную функцию в синаптической пластичности, и существуют данные о сниженном уровне BDNF в головном мозге и сыворотке пациентов, страдающих БА [23]. Напротив, исследования, проведенные Neufeld и др. выявили повышенное содержание BDNF в миндалевидном теле стерильных мышей, пониженную экспрессию мРНК, кодирующих рецептор серотонина (5HT<sub>1A</sub>) и NR2B субъединицу рецептора NMDA (ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат) в зубчатой фасции гиппокампа [24].

Wang и др. продемонстрировали, что применение антибиотика ампициллина на протяжении 1 месяца у крыс, вызывает дисбактериоз кишечника, понижает содержание NMDA рецептора и минералокортикоидов в миндалевидном теле, повышает агрессивность животных и вызывает нарушения пространственной памяти, в то время как присутствие в составе микробиома кишечника штамма *Lactobacillus fermentum* NS9 нормализует эти показатели [25]. Другое исследование проведенное Liang и соавторами, показало, что пробиотик *Lactobacillus helveticus* NS8 значительно улучшает вызванные хроническим стрессом когнитивные расстройства у крыс породы Sprague-Dawley, выращенных в стерильных условиях [26]. *L. helveticus* NS8 также снижал содержание в плазме крови кортикостерона

и адренокортикотропного гормона и повышал содержание противовоспалительного цитокина *IL-10*, восстанавливал уровень серотонина и норадренина, и повышал экспрессию BDNF в гиппокампе [26]. Сходные данные были получены Luo и соавторами [27] и Ohsawa и соавторами [28]. В дополнение, пробиотик *Bifidobacterium Longum* 1714 улучшал когнитивные функции у самцов мышей линии BALB/c [29].

### Изменения состава кишечного микробиома при болезни Альцгеймера

Исследования образцов стула полученных от трансгенных мышей, экспрессирующих человеческий ген APP и PS1 (CONVR-APPPS1, животная модель болезни Альцгеймера), показали значительные отличия состава кишечного микробиома этих животных по сравнению с мышами дикого типа [30]. Так, у восьмимесячных мышей линии CONVR-APPPS1 наблюдалось значительное снижение содержания количества бактерий отдела *Firmicutes Verrucomicrobia*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*, и увеличение содержания бактерий, принадлежащим к отделам *Bacteroidetes* и *Tenericutes* по сравнению с мышами сходного возраста, относящихся к дикому типу. В то же самое время, у мышей линии CONVR-APPPS1, выращенных в стерильных условиях, наблюдалось значительное уменьшение отложений A $\beta$  в головном мозге по сравнению животными этого же генотипа, содержавшимися в обычных условиях. Более того, колонизация кишечника мышей линии CONVR-APPPS1, выращенных в стерильных условиях, микробиотой, полученной от этих же мышей, содержащихся в обычных условиях, приводило к усилению патологических отложений A $\beta$  в центральной нервной системе, в то время как фекальная трансплантация от мышей дикого типа не приводила к значительному повышению содержания A $\beta$  в головном мозге. Результаты этого исследования доказывают влияние кишечного микробиома на развитие амилоидной патологии у трансгенных животных и указывают на возможную роль кишечного микробиома, как одного из факторов патогенеза БА.

Выводы из исследований, проведенных на лабораторных животных, подтверждаются клиническими данными, полученными при изучении кишечного микробиома пожилых людей. Так, была показана ассоциация амилоидоза головного мозга с провоспалительными кишечными бактериальными таксонами и пе-

риферическими маркерами воспаления у людей преклонного возраста, страдающими когнитивными расстройствами [31]. Результаты данного исследования продемонстрировали, что у дементных пациентов с амилоидозом повышенный уровень про-воспалительных цитокинов в крови (*IL-6*, *CXCL2*, *NLRP3*, и *IL-1 $\beta$* ) сопровождался уменьшенным содержанием в образцах стула противовоспалительных кишечных бактерий, принадлежащих к таксону *E. rectale*, и повышенным содержанием провоспалительных кишечных бактерий, принадлежащих к таксону *Escherichia/Shigella*.

Изучение состава микробиома кишечника у пациентов Научно-Исследовательского центра по изучению болезни Альцгеймера (Wisconsin Alzheimer's disease Research Center, США) выявило существенные таксономические различия состава кишечного микробиома у пациентов с БА и здоровых людей как на уровне отделов, так и видовом уровне [32]. Данные исследования продемонстрировали уменьшение количества бактерий отдела *Firmicutes* и *Actinobacteria* (в частности бактерий рода *Bifidobacterium*), и увеличение количества бактерий, принадлежащих к отделам *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* в составе микробиома кишечника больных БА. В целом была идентифицирована количественная разница между 13 родами бактерий у больных и здоровых участников исследования. В дополнение, была показана дифференциальная корреляция между уровнями содержания отдельных родов бактерий в кишечнике и цереброспинальными маркерами БА, такими как  $A\beta_{42}$ /  $A\beta_{40}$ , p-tau, а также соотношение  $A\beta/p\text{-tau}$  [32].

Исследования, проведенные в Медицинском университете Chongqing (Китай), также выявили достоверные различия в составе бактерий, заселяющих кишечник пациентов с БА, в таких таксономических группах как *Bacteroides*, *Actinobacteria*, *Ruminococcus*, *Lachnospiraceae*, and *Selenomonadales* [33]. Тем не менее, качественные изменения кишечного микробиома у китайских пациентов несколько отличались от таковых в США. Zhuang и др. показали уменьшение количества бактерий, принадлежащих к отделу *Bacteroidetes*, в то время как количество бактерий отдела *Firmicutes* не изменялось по сравнению со здоровым контролем. Эти различия могут быть связаны с рядом факторов, включая сопутствующие заболевания, этническую принадлежность, образ жизни и пищевые предпочтения [34]. Таким

образом результаты проведенных исследований доказывают взаимосвязь кишечного микробиома и амилоидной патологии и указывают на возможную роль кишечного микробиома в развитии БА.

### **Возможные механизмы влияния кишечного микробиома на патогенез болезни Альцгеймера**

Как уже упоминалось, спорадическая форма БА является мультифакториальным заболеванием с невыясненной этиологией, на развитие которой влияют различные факторы [3-5]. Так как преклонный возраст является основным фактором риска БА, возрастные физиологические изменения, в том числе изменения микробиома могут играть определенную роль в развитии деменции.

Результаты ряда исследований показали, что с возрастом состав кишечного микробиома претерпевает существенные изменения [35, 36]. Так, было показано, что общехарактерные возрастные изменения в составе кишечной микрофлоры включают увеличение числа факультативных анаэробов, изменения в доминировании видов, в то же время сохраняется стабильность в общем числе анаэробов [37, 38]. Hopkins с соавторами заметили, что по сравнению с молодыми людьми у пожилых уровень *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* был ниже [39]. В то время как в составе микробиоты взрослого организма содержится 4-5 видов рода *Bifidobacterium*, в пожилом возрасте встречается лишь один из доминирующих видов этого рода: *Bifidobacterium adolescentis*, либо фенотипически близкие *Bifidobacterium angulatum* и *Bifidobacterium longum* [39, 40]. Одним из объяснений снижения видового и количественного состава бифидобактерий у пожилых людей является снижение их адгезии из-за изменения химического состава и структуры слизистой оболочки толстой кишки, что приводит к ограничению функциональности и иммунологической реактивности в кишечнике, и повышенной восприимчивости к желудочно-кишечным инфекциям [41]. В свою очередь, бактерии *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* активно участвуют в продукции аминокислоты (γ-Aminobutyric acid, GABA) [42, 43]. GABA является важнейшим тормозным медиатором центральной нервной системы человека и других млекопитающих, принимающим участие в нейромедиаторных и метаболических процессах в головном мозге. Доказано, что уровень аминокислоты

в кишечнике коррелирует с его уровнем в ЦНС, и снижение уровня *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* приводят к дисфункции, ассоциированной с нарушениями синаптогенеза, депрессией и когнитивными нарушениями [42].

Многие авторы сходятся во мнении, что с возрастом изменяется разнообразие видов *Bacteroides* [44, 45]. В исследованиях, проводимых группой ученых под руководством Tongeren, было обнаружено, что в микробиоте лиц в возрасте от 70 до 100 лет преобладали *Bacteroides/Prevotella*, *Eubacterium rectale/Clostridium coccoides* и *Ruminococcus* [46]. Также, для микробиоты кишечника лиц пожилого возраста характерен рост протеолитических бактерий, таких как *Fusobacteria*, *Propionibacteria* и *Clostridia*, что приводит к развитию гнилостных процессов, особенно у пациентов после антибиотикотерапии, это подтверждается данными о повышении протеолитической активности [39, 47]. Кроме того, отмечается увеличение числа провоспалительных энтеробактерий, стрептококков, стафилококков и дрожжевых клеток, что, возможно, связано с повышенным содержанием сывороточных антител к комменсальной микрофлоре кишечника, таким как *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*.

Снижение количества и видового разнообразия многих полезных анаэробов таких как бактериоиды, бифидобактерии, а также сдвиг видового разнообразия кишечной микробиоты в сторону условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, приводит к изменениям локальных химических и иммунологических показателей, индуцирует транслокацию кишечной флоры в региональную лимфоидную ткань [48]. Указанные факторы способствуют повышению проницаемости кишечного и гематоэнцефалического барьеров и проникновению патологической микрофлоры и их метаболитов в головной мозг [49, 50].

С другой стороны, бактерии, входящие в состав кишечного микробиома, способны секретировать в большом количестве функциональные амилоидные пептиды и липополисахариды (ЛПС). Амилоиды бактерий, выполняющие различные функциональные задачи на поверхности бактериальных клеток, такие как формирование биопленок, адгезия, взаимодействие с другими бактериальными и эукариотическими клетками и т.д., имеют сходные с патологическим амилоидом человека структуру и биофизические свойства [51]. Например, провоспалительные условно-патогенные штаммы кишечных бактерий, таких как *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella*

*tyrhimurium* и *Salmonella enterica* способны секретировать большое количество бактериального амилоидного пептида curli [52, 53]. Пептид curli, также как и A $\beta$ , способен формировать вторичную структуру в виде  $\beta$ -складчатых листов, окрашивается тиофлавином и конго красным (красители, используемые для окрашивания амилоидных бляшек головного мозга). Было показано, что основная структурная субъединица пептида curli – предшественник амилоида gA (gA amyloid precursor), имеет в своей структуре сходные с A $\beta_{42}$  участки, способные распознаваться человеческим рецептором TLR2 (toll-like receptor 2) [54]. В свою очередь, взаимодействие TLR2 с пептидом curli или человеческим A $\beta_{42}$  приводит к активации макрофагов костного мозга и выработке ими провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-1 $\beta$  [54]. В сходном исследовании было показано, что микробный амилоид способен активировать Т-лимфоциты и индуцировать выработку провоспалительных интерлейкинов IL-17A и IL-22 [55]. Эти цитокины способны проникать через ГЭБ, вызывая выработку активных форм кислорода, активацию сигнальных путей TLR2/1 и NF $\kappa$ B в клетках микроглии и астроцитах, что напрямую связано с нейровоспалением и нейродегенерацией [56–58]. В свою очередь, Chen и соавторы продемонстрировали, что пероральная контаминация старых крыс (предварительно подвергшихся процедуре ирадикации антибиотиками) диким штаммом *E. coli*, способным продуцировать функциональный пептид curli, приводила к усилению в тканях головного мозга микроглиоза и астроглиоза и повышенной экспрессии TLR2, IL-6 и TNF по сравнению с животными, инфицированными мутантными штаммами бактерий, не способных производить функциональный амилоид [59].

Помимо амилоидного пептида, многие штаммы кишечных бактерий выделяют ЛПС. ЛПС являются главными компонентами наружной клеточной стенки грамотрицательных бактерий и, в случае проникновения из кишечной полости в кровотоки, способны вызывать воспалительные реакции в нервной системе. Опубликованы данные о том, что содержание ЛПС в плазме крови пациентов, страдающих спорадической формой латерального склероза и БА, в три раза превышает физиологическую возрастную норму [60]. Post-mortem исследования выявили, что содержание ЛПС в неокортексе и гиппокампе у пациентов, страдавших БА, было в два-три раза (а в некоторых случаях и в 26 раз) выше, чем у пожилых людей того же возраста, не страдавших

ми когнитивными расстройствами [61]. В свою очередь, исследования на лабораторных животных показали, что внутрижелудочковое введение ЛПС на протяжении 4 недель способно вызывать хроническое воспаление в головном мозге, гибель нервных клеток II и III слоев энторинальной коры и нарушение долговременной синаптической пластичности нейронов зубчатой извилины гиппокампа, что является одними из характерных признаков поражения височной доли больших полушарий при БА [62].

Также существуют данные о том, ЛПС, выделяемые штаммами бактерий *Bacteroides fragilis*, способны активировать вовлеченный в патогенез БА провоспалительный транскрипционный фактор NFκB в культуре первичных клеток микроглии человека [63]. В свою очередь, NFκB индуцирует транскрипцию семейства провоспалительных микро-РНК, таких как miRNA-9, miRNA-34a, miRNA-125b, miRNA-146a, and miRNA-155, активирующих медиаторы нейровоспаления и угнетающих фагоцитоз [63]. Например, было показано, что микро-РНК-34a ингибирует экспрессию TREM2 (triggering receptor expressed on microglia/myeloid cells-2), тем самым нарушая фагоцитарную способность микроглии и усиливая аккумуляцию Aβ<sub>42</sub> [64]. В подтверждение данного предположения, внутрибрюшинное введение ЛПС мышам линии C57BL/6J приводило к увеличению содержания Aβ<sub>42</sub> в головном мозге и вызывало когнитивный дефицит [65]. *In vitro*, эндотоксины, выделяемые штаммами кишечной палочки (*E.coli*), ускоряли агрегацию Aβ и образование фибрилл [66]. Jaeger и соавторы показали, что внутрибрюшинное введение ЛПС нарушает транспорт Aβ через гематоэнцефалический барьер, увеличивая уровень его поступления в направлении паренхимы мозга и уменьшая его обратный транспорт [67].

Также было показано, что внутрижелудочковая инфузия ЛПС в сочетании с аскорбиновой кислотой увеличивала иммунореактивность внутринейронного бета-амилоида [68].

### Заключение

В процессе старения организма состав кишечного микробиома претерпевает существенные изменения, характеризующиеся уменьшением количества бактерий, считающихся полезными, такими как *Bacteroidetes*, *Lactobacillus* и *Bifidobacteria* и увеличением провоспалительных штаммов, таких как *Propionibacteria* и *Clostridia*. Исследования показали, что дисбиоз и плохо диверсифицированная микробиота влияет на синтез и секрецию нейротрофических факторов, таких как BDNF, NMDA рецептор и GABA. В свою очередь, провоспалительные условно-патогенные штаммы кишечных бактерий способны секретировать являющиеся эндотоксинами бактериальный амилоид и липополисахариды. Так как у лиц преклонного возраста происходят нарушения барьерной функции кишечной стенки и гематоэнцефалического барьера, данные эндотоксины способны проникать из полости кишечника в кровотоки, и далее, в ткани головного мозга, и оказывать прямое и/или системное негативное воздействие на структуру и функции центральной нервной системы. Таким образом, исследования последних лет свидетельствуют о том, что кишечный микробиом способен модулировать нейрохимические и нейрональные метаболические сигнальные пути головного мозга путем образования двухсторонней коммуникационной оси с вовлечением эндокринной и иммунной системы, и способствовать развитию нейровоспаления и нейродегенерации.

### Литература

- 1 Prince M., Ali G.-C., Guerchet M., Prina A.M., Albanese E., Wu Y.-T. Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia // *Alzheimer's Research & Therapy*. – 2016. – Vol. 8. – P. 23.
- 2 Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimer's Association annual report*. -2018.
- 3 Panegyres P.K., Chen H.Y. Differences between early and late onset Alzheimer's disease // *Am J Neurodegener Dis*. – 2013. – Vol. 2, № 4. – P. 300-306.
- 4 Panegyres P.K., Chen H.Y. Early-onset Alzheimer's disease: a global cross-sectional analysis // *Eur J Neurol*. -2014.
- 5 Prince M. A.E., Guerchet M., Prina M. World Alzheimer Report 2014. Dementia and Risk Reduction – London : Alzheimer's Disease International, 2014. URL: <http://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2014.pdf>.
- 6 Huttenhower C. G.D., Knight R., Abubucker S., Badger J.H., Chinwalla A.T., et al., and White O. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // *Nature*. – 2012. – Vol. 486, № 7402. – P. 207-214.
- 7 Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C., Nielsen T., Pons N., Levenez F., Yamada T., Mende D.R., Li J., Xu J., Li S., Li D., Cao J., Wang B., Liang H., Zheng H., Xie Y., Tap J., Lepage P., Bertalan M., Batto J.M., Hansen T., Le Paslier D., Linneberg A., Nielsen H.B., Pelletier E., Renault P., Sicheritz-Ponten T., Turner K., Zhu H., Yu C., Li S., Jian M., Zhou Y., Li Y.,



Zhang X., Li S., Qin N., Yang H., Wang J., Brunak S., Dore J., Guarner F., Kristiansen K., Pedersen O., Parkhill J., Weissenbach J., Bork P., Ehrlich S.D., Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature*. – 2010. – Vol. 464, № 7285. – P. 59-65.

8 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. –Vol. 74, № 20. – P. 3769-3787.

9 Cani P.D. Human gut microbiome: hopes, threats and promises // *Gut*. –2018. –Vol. 67, № 9. – P. 1716-1725.

10 Zhu X., Han Y., Du J., Liu R., Jin K., Yi W. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 32. – P. 53829-53838.

11 Larroya-Garcia A., Navas-Carrillo D., Orenes-Pinero E. Impact of gut microbiota on neurological diseases: Diet composition and novel treatments // *Crit Rev Food Sci Nutr*. – 2018. – P. 1-15.

12 LaFerla F.M., Green K.N., Oddo S. Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease // *Nat Rev Neurosci*. – 2007. – Vol. 8, № 7. – P. 499-509.

13 William C.M., Andermann M.L., Goldey G.J., Roumis D.K., Reid R.C., Shatz C.J., Albers M.W., Frosch M.P., Hyman B.T. Synaptic plasticity defect following visual deprivation in Alzheimer's disease model transgenic mice // *J Neurosci*. – 2012. – Vol. 32, № 23. – P. 8004-8011.

14 Westmark C.J. What's hAPPening at synapses? The role of amyloid beta-protein precursor and beta-amyloid in neurological disorders // *Mol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18, № 4. – P. 425-434.

15 Cole S.L., Vassar R. The Alzheimer's disease beta-secretase enzyme, BACE1 // *Molecular neurodegeneration*. – 2007. – Vol. 2. – P. 22.

16 Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems // *Ann Gastroenterol*. –2015. –Vol. 28, № 2. – P. 203-209.

17 Moloney R.D., Johnson A.C., O'Mahony S.M., Dinan T.G., Greenwood-Van Meerveld B., Cryan J.F. Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome // *CNS Neurosci Ther*. – 2016. – Vol. 22, № 2. – P. 102-117.

18 Petra A.I., Panagiotidou S., Hatziagelaki E., Stewart J.M., Conti P., Theoharides T.C. Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders With Suspected Immune Dysregulation // *Clin Ther*. – 2015. – Vol. 37, № 5. – P. 984-995.

19 Burokas A., Moloney R.D., Dinan T.G., Cryan J.F. Microbiota regulation of the Mammalian gut-brain axis // *Adv Appl Microbiol*. –2015. –Vol. 91. – P. 1-62.

20 Gareau M.G. Microbiota-gut-brain axis and cognitive function // *Adv Exp Med Biol*. – 2014. – Vol. 817. – P. 357-371.

21 Jiang C., Li G., Huang P., Liu Z., Zhao B. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease // *J Alzheimers Dis*. – 2017. – Vol. 58, № 1. – P. 1-15.

22 Gareau M.G., Wine E., Rodrigues D.M., Cho J.H., Whary M.T., Philpott D.J., Macqueen G., Sherman P.M. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice // *Gut*. – 2011. – Vol. 60, № 3. – P. 307-317.

23 Michalski B., Corrada M.M., Kawas C.H., Fahnestock M. Brain-derived neurotrophic factor and TrkB expression in the "oldest-old," the 90+ Study: correlation with cognitive status and levels of soluble amyloid-beta // *Neurobiol Aging*. – 2015. – Vol. 36, № 12. – P. 3130-3139.

24 Neufeld K.M., Kang N., Bienenstock J., Foster J.A. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice // *Neurogastroenterol Motil*. – 2011. – Vol. 23, № 3. – P. 255-264, e119.

25 Wang T., Hu X., Liang S., Li W., Wu X., Wang L., Jin F. Lactobacillus fermentum NS9 restores the antibiotic induced physiological and psychological abnormalities in rats // *Benef Microbes*. – 2015. – Vol. 6, № 5. – P. 707-717.

26 Liang S., Wang T., Hu X., Luo J., Li W., Wu X., Duan Y., Jin F. Administration of Lactobacillus helveticus NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress // *Neuroscience*. –2015. –Vol. 310. – P. 561-577.

27 Luo J., Wang T., Liang S., Hu X., Li W., Jin F. Ingestion of Lactobacillus strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat // *Sci China Life Sci*. –2014. –Vol. 57, № 3. – P. 327-335.

28 Ohsawa K., Uchida N., Ohki K., Nakamura Y., Yokogoshi H. Lactobacillus helveticus-fermented milk improves learning and memory in mice // *Nutr Neurosci*. – 2015. – Vol. 18, № 5. – P. 232-240.

29 Savignac H.M., Tramullas M., Kiely B., Dinan T.G., Cryan J.F. Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain // *Behav Brain Res*. – 2015. – Vol. 287. – P. 59-72.

30 Harach T., Marunguang N., Duthilleul N., Cheatham V., Mc Coy K.D., Frisoni G., Neher J.J., Fak F., Jucker M., Lasser T., Bolmont T. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7. – P. 41802.

31 Cattaneo A., Cattane N., Galluzzi S., Provasi S., Lopizzo N., Festari C., Ferrari C., Guerra U.P., Paghera B., Muscio C., Bianchetti A., Volta G.D., Turla M., Cotelli M.S., Gennuso M., Prella A., Zanetti O., Lussignoli G., Mirabile D., Bellandi D., Gentile S., Belotti G., Villani D., Harach T., Bolmont T., Padovani A., Boccardi M., Frisoni G.B. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly // *Neurobiology of Aging*. – 2017. – Vol. 49. – P. 60-68.

32 Vogt N.M., Kerby R.L., Dill-McFarland K.A., Harding S.J., Merluzzi A.P., Johnson S.C., Carlsson C.M., Asthana S., Zetterberg H., Blennow K., Bendlin B.B., Rey F.E. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 13537.

33 Zhuang Z.Q., Shen L.L., Li W.W., Fu X., Zeng F., Gui L., Lu Y., Cai M., Zhu C., Tan Y.L., Zheng P., Li H.Y., Zhu J., Zhou H.D., Bu X.L., Wang Y.J. Gut Microbiota is Altered in Patients with Alzheimer's Disease // *J Alzheimers Dis*. – 2018. – Vol. 63, № 4. – P. 1337-1346.

- 34 Tasnim N., Abulizi N., Pither J., Hart M.M., Gibson D.L. Linking the Gut Microbial Ecosystem with the Environment: Does Gut Health Depend on Where We Live? // *Frontiers in Microbiology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 1935.
- 35 Salazar N., Valdes-Varela L., Gonzalez S., Gueimonde M., de Los Reyes-Gavilan C.G. Nutrition and the gut microbiome in the elderly // *Gut Microbes*. – 2017. – Vol. 8, № 2. – P. 82-97.
- 36 Nagpal R., Mainali R., Ahmadi S., Wang S., Singh R., Kavanagh K., Kitzman D.W., Kushugulova A., Marotta F., Yadav H. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights // *Nutrition and Healthy Aging*. – 2018. – Vol. 4, № 4. – P. 267-285.
- 37 Mariat D., Firmesse O., Levenez F., Guimaraes V., Sokol H., Dore J., Corthier G., Furet J.P. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age // *BMC Microbiol*. – 2009. – Vol. 9. – P. 123.
- 38 Satokari R., Rantanen R., Pitka I., Salminen S. Probiotics and prebiotics in the elderly individuals // *Handbook of prebiotics and probiotics ingredients – Health benefits and food applications* Cho S., Finocchiaro E. – Taylor and Francis: CRC Press, Boca Raton 2010. – P. 341–353.
- 39 Hopkins M.J., Macfarlane G.T. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with *Clostridium difficile* infection // *J Med Microbiol*. – 2002. – Vol. 51, № 5. – P. 448-454.
- 40 Gavini F., Cayuela C., Antoine J.-M., Lecoq C., Lefebvre B., J-M M., Neut C. Differences in the distribution of bifidobacterial and enterobacterial species in human faecal microflora of three different (children, adults, elderly) age groups // *Microb Ecol Health Dis*. – 2001. – Vol. 13, № 1. – P. 40-45.
- 41 He F., Ouwehand A.C., Isolauri E., Hosoda M., Benno Y., Salminen S. Differences in composition and mucosal adhesion of bifidobacteria isolated from healthy adults and healthy seniors // *Curr Microbiol*. – 2001. – Vol. 43, № 5. – P. 351-354.
- 42 Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota // *Brain Research*. – 2018. – Vol. 1693. – P. 128-133.
- 43 Junges V.M., Closs V.E., Nogueira G.M., Gottlieb M.G.V. Crosstalk Between Gut Microbiota and the Central Nervous System: A Focus for Alzheimer's Disease // *Curr Alzheimer Res*. – 2018.
- 44 Bartosch S., Fite A., Macfarlane G.T., McMurdo M.E.T. Characterization of Bacterial Communities in Feces from Healthy Elderly Volunteers and Hospitalized Elderly Patients by Using Real-Time PCR and Effects of Antibiotic Treatment on the Fecal Microbiota // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2004. – Vol. 70, № 6. – P. 3575-3581.
- 45 Layton A., McKay L., Williams D., Garrett V., Gentry R., Saylor G. Development of *Bacteroides* 16S rRNA gene TaqMan-based real-time PCR assays for estimation of total, human, and bovine fecal pollution in water // *Appl Environ Microbiol*. – 2006. – Vol. 72, № 6. – P. 4214-4224.
- 46 van Tongeren S.P., Slaets J.P., Harmsen H.J., Welling G.W. Fecal microbiota composition and frailty // *Appl Environ Microbiol*. – 2005. – Vol. 71, № 10. – P. 6438-6442.
- 47 Woodmansey E.J., McMurdo M.E., Macfarlane G.T., Macfarlane S. Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic-treated elderly subjects // *Appl Environ Microbiol*. – 2004. – Vol. 70, № 10. – P. 6113-6122.
- 48 Nagpal R., Mainali R., Ahmadi S., Wang S., Singh R., Kavanagh K., Kitzman D.W., Kushugulova A., Marotta F., Yadav H. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights // *Nutr Healthy Aging*. – 2018. – Vol. 4, № 4. – P. 267-285.
- 49 Elahy M., Jackaman C., Mamo J.C.L., Lam V., Dhaliwal S.S., Giles C., Nelson D., Takechi R. Blood-brain barrier dysfunction developed during normal aging is associated with inflammation and loss of tight junctions but not with leukocyte recruitment // *Immunity & Ageing*. – 2015. – Vol. 12, № 1. – P. 2.
- 50 Tran L., Greenwood-Van Meerveld B. Age-Associated Remodeling of the Intestinal Epithelial Barrier // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2013. – Vol. 68, № 9. – P. 1045-1056.
- 51 Evans M.L., Gichana E., Zhou Y., Chapman M.R. Bacterial Amyloids // *Methods Mol Biol*. – 2018. – Vol. 1779. – P. 267-288.
- 52 Schwartz K., Boles B.R. Microbial amyloids--functions and interactions within the host // *Curr Opin Microbiol*. – 2013. – Vol. 16, № 1. – P. 93-99.
- 53 Hufnagel D.A., Tükel C., Chapman M.R. Disease to dirt: the biology of microbial amyloids // *PLoS Pathog*. – 2013. – Vol. 9, № 11. – P. e1003740.
- 54 Rapsinski G.J., Wynosky-Dolfi M.A., Oppong G.O., Tursi S.A., Wilson R.P., Brodsky I.E., Tükel C. Toll-like receptor 2 and NLRP3 cooperate to recognize a functional bacterial amyloid, curli // *Infect Immun*. – 2015. – Vol. 83, № 2. – P. 693-701.
- 55 Nishimori J.H., Newman T.N., Oppong G.O., Rapsinski G.J., Yen J.-H., Biesecker S.G., Wilson R.P., Butler B.P., Winter M.G., Tsois R.M., Ganea D., Tükel Ç. Microbial Amyloids Induce Interleukin 17A (IL-17A) and IL-22 Responses via Toll-Like Receptor 2 Activation in the Intestinal Mucosa // *Infection and Immunity*. – 2012. – Vol. 80, № 12. – P. 4398-4408.
- 56 Sun J., Zhang S., Zhang X., Zhang X., Dong H., Qian Y. IL-17A is implicated in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and cognitive impairment in aged rats via microglial activation // *Journal of Neuroinflammation*. – 2015. – Vol. 12. – P. 165.
- 57 Perriard G., Mathias A., Enz L., Canales M., Schlupe M., Gentner M., Schaeren-Wiemers N., Du Pasquier R.A. Interleukin-22 is increased in multiple sclerosis patients and targets astrocytes // *Journal of Neuroinflammation*. – 2015. – Vol. 12. – P. 119.
- 58 Zhan X., Stamova B., Sharp F.R. Lipopolysaccharide Associates with Amyloid Plaques, Neurons and Oligodendrocytes in Alzheimer's Disease Brain: A Review // *Front Aging Neurosci*. – 2018. – Vol. 10. – P. 42.
- 59 Chen S.G., Stribinskis V., Rane M.J., Demuth D.R., Gozal E., Roberts A.M., Jagadapillai R., Liu R., Choe K., Shivakumar B., Son F., Jin S., Kerber R., Adame A., Masliah E., Friedland R.P. Exposure to the Functional Bacterial Amyloid Protein Curli Enhances Alpha-Synuclein Aggregation in Aged Fischer 344 Rats and *Caenorhabditis elegans* // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 34477.
- 60 Zhang R., Miller R.G., Gascon R., Champion S., Katz J., Lancero M., Narvaez A., Honrada R., Ruvalcaba D., McGrath M.S. Circulating endotoxin and systemic immune activation in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS) // *J Neuroimmunol*. – 2009. – Vol. 206, № 1-2. – P. 121-124.
- 61 Zhao Y., Jaber V., Lukiw W.J. Secretory Products of the Human GI Tract Microbiome and Their Potential Impact on Al-

zheimer's Disease (AD): Detection of Lipopolysaccharide (LPS) in AD Hippocampus // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2017. – Vol. 7. – P. 318.

62 Hauss-Wegrzyniak B., Lynch M.A., Vraniak P.D., Wenk G.L. Chronic brain inflammation results in cell loss in the entorhinal cortex and impaired LTP in perforant path-granule cell synapses // *Exp Neurol*. – 2002. – Vol. 176, № 2. – P. 336-341.

63 Zhao Y., Lukiw W.J. Bacteroidetes Neurotoxins and Inflammatory Neurodegeneration // *Mol Neurobiol*. – 2018.

64 Bhattacharjee S., Zhao Y., Dua P., Rogaev E.I., Lukiw W.J. microRNA-34a-Mediated Down-Regulation of the Microglial-Enriched Triggering Receptor and Phagocytosis-Sensor TREM2 in Age-Related Macular Degeneration // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 3. – P. e0150211.

65 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 Abeta and cognitive deficits following repeated endotoxin exposure in the mouse // *Behav Brain Res*. – 2012. – Vol. 229, № 1. – P. 176-184.

66 Asti A., Gioglio L. Can a bacterial endotoxin be a key factor in the kinetics of amyloid fibril formation? // *J Alzheimers Dis*. – 2014. – Vol. 39, № 1. – P. 169-179.

67 Jaeger L.B., Dohgu S., Sultana R., Lynch J.L., Owen J.B., Erickson M.A., Shah G.N., Price T.O., Fleegal-Demotta M.A., Butterfield D.A., Banks W.A. Lipopolysaccharide Alters the Blood-brain Barrier Transport of Amyloid Beta Protein: A Mechanism for Inflammation in the Progression of Alzheimer's Disease // *Brain, behavior, and immunity*. – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 507-517.

68 Hauss-Wegrzyniak B., Wenk G.L. Beta-amyloid deposition in the brains of rats chronically infused with thiorphan or lipopolysaccharide: the role of ascorbic acid in the vehicle // *Neurosci Lett*. – 2002. – Vol. 322, № 2. – P. 75-78.

### References

- 1 (2018) Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's Association annual report vol.
- 2 Asti A, L Gioglio (2014) Can a bacterial endotoxin be a key factor in the kinetics of amyloid fibril formation? *Journal of Alzheimer's disease : JAD* vol. 39, pp. 169-179.
- 3 Bartosch S, A Fite, GT Macfarlane, MET McMurdo (2004) Characterization of bacterial communities in feces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using real-time PCR and effects of antibiotic treatment on the fecal microbiota. *Applied and environmental microbiology* vol. 70, pp. 3575-3581.
- 4 Bhattacharjee S, Y Zhao, P Dua, EI Rogaev, WJ Lukiw (2016) MicroRNA-34a-mediated down-regulation of the microglial-enriched triggering receptor and phagocytosis-sensor trem2 in age-related macular degeneration. *PloS one* vol. 11, pp. e0150211.
- 5 Burokas A, RD Moloney, TG Dinan, JF Cryan (2015) Microbiota regulation of the mammalian gut-brain axis. *Advances in applied microbiology* vol. 91, pp. 1-62.
- 6 Cani PD (2018) Human gut microbiome: Hopes, threats and promises. *Gut* vol. 67, pp. 1716-1725.
- 7 Carabotti M, A Scirocco, MA Maselli, C Severi (2015) The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of gastroenterology* vol. 28, pp. 203-209.
- 8 Cattaneo A, N Cattane, S Galluzzi, S Provasi, N Lopizzo, C Festari, C Ferrari, UP Guerra, B Paghera, C Muscio, A Bianchetti, GD Volta, M Turla, MS Cotelli, M Gennuso, A Prella, O Zanetti, G Lussignoli, D Mirabile, D Bellandi, S Gentile, G Belotti, D Villani, T Harach, T Bolmont, A Padovani, M Boccardi, GB Frisoni (2017) Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiology of Aging* vol. 49, pp. 60-68.
- 9 Chen SG, V Stribinskis, MJ Rane, DR Demuth, E Gozal, AM Roberts, R Jagadapillai, R Liu, K Choe, B Shivakumar, F Son, S Jin, R Kerber, A Adame, E Masliah, RP Friedland (2016) Exposure to the functional bacterial amyloid protein curli enhances alpha-synuclein aggregation in aged fischer 344 rats and *Caenorhabditis elegans*. *Scientific Reports* vol. 6, pp. 34477.
- 10 Cole SL, R Vassar (2007) The Alzheimer's disease beta-secretase enzyme, BACE1. *Molecular neurodegeneration* vol. 2, pp. 22.
- 11 Elahy M, C Jackaman, JCL Mamo, V Lam, SS Dhaliwal, C Giles, D Nelson, R Takechi (2015) Blood-brain barrier dysfunction developed during normal aging is associated with inflammation and loss of tight junctions but not with leukocyte recruitment. *Immunity & Ageing* vol. 12, pp. 2.
- 12 Evans ML, E Gichana, Y Zhou, MR Chapman (2018) Bacterial amyloids. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)* vol. 1779, pp. 267-288.
- 13 Gareau MG (2014) Microbiota-gut-brain axis and cognitive function. *Advances in experimental medicine and biology* vol. 817, pp. 357-371.
- 14 Gareau MG, E Wine, DM Rodrigues, JH Cho, MT Whary, DJ Philpott, G MacQueen, PM Sherman (2011) Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut* vol. 60, pp. 307-317.
- 15 Gavini F, C Cayuela, J-M Antoine, C Lecoq, B Lefebvre, M J-M, C Neut (2001) Differences in the distribution of bifidobacterial and enterobacterial species in human faecal microflora of three different (children, adults, elderly) age groups. *Microb Ecol Health Dis* vol. 13, pp. 40-45.
- 16 Harach T, N Marungruang, N Duthilleul, V Cheatham, KD Mc Coy, G Frisoni, JJ Neher, F Fak, M Jucker, T Lasser, T Bolmont (2017) Reduction of Abeta amyloid pathology in APPs1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci Rep* vol. 7, pp. 41802.
- 17 Hauss-Wegrzyniak B, MA Lynch, PD Vraniak, GL Wenk (2002) Chronic brain inflammation results in cell loss in the entorhinal cortex and impaired LTP in perforant path-granule cell synapses. *Experimental neurology* vol. 176, pp. 336-341.
- 18 Hauss-Wegrzyniak B, GL Wenk (2002) Beta-amyloid deposition in the brains of rats chronically infused with thiorphan or lipopolysaccharide: The role of ascorbic acid in the vehicle. *Neuroscience letters* vol. 322, pp. 75-78.

- 19 He F, AC Ouwehand, E Isolauri, M Hosoda, Y Benno, S Salminen (2001) Differences in composition and mucosal adhesion of bifidobacteria isolated from healthy adults and healthy seniors. *Current microbiology* vol. 43, pp. 351-354.
- 20 Hopkins MJ, GT Macfarlane (2002) Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with *Clostridium difficile* infection. *Journal of medical microbiology* vol. 51, pp. 448-454.
- 21 Hufnagel DA, C Tükel, MR Chapman (2013) Disease to dirt: The biology of microbial amyloids. *PLoS pathogens* vol. 9, pp. e1003740.
- 22 Huttenhower C. GD, Knight R., Abubucker S., Badger J.H., Chinwalla A.T., et al., and White O. (2012) Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* vol. 486, pp. 207-214.
- 23 Jaeger LB, S Dohgu, R Sultana, JL Lynch, JB Owen, MA Erickson, GN Shah, TO Price, MA Fleegal-Demotta, DA Buterfiled, WA Banks (2009) Lipopolysaccharide alters the blood-brain barrier transport of amyloid beta protein: A mechanism for inflammation in the progression of alzheimer's disease. *Brain, behavior, and immunity* vol. 23, pp. 507-517.
- 24 Jiang C, G Li, P Huang, Z Liu, B Zhao (2017) The gut microbiota and alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* vol. 58, pp. 1-15.
- 25 Junges VM, VE Closs, GM Nogueira, MGV Gottlieb (2018) Crosstalk between gut microbiota and the central nervous system: A focus for alzheimer's disease. *Current Alzheimer research* vol.
- 26 Kahn MS, D Kranjac, CA Alonzo, JH Haase, RO Cedillos, KA McLinden, GW Boehm, MJ Chumley (2012) Prolonged elevation in hippocampal abeta and cognitive deficits following repeated endotoxin exposure in the mouse. *Behavioural brain research* vol. 229, pp. 176-184.
- 27 LaFerla FM, KN Green, S Oddo (2007) Intracellular amyloid-beta in alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* vol. 8, pp. 499-509.
- 28 Larroya-Garcia A, D Navas-Carrillo, E Orenes-Pinero (2018) Impact of gut microbiota on neurological diseases: Diet composition and novel treatments. *Critical reviews in food science and nutrition* vol., pp. 1-15.
- 29 Layton A, L McKay, D Williams, V Garrett, R Gentry, G Saylor (2006) Development of bacteroides 16s rna gene taqman-based real-time pcr assays for estimation of total, human, and bovine fecal pollution in water. *Applied and environmental microbiology* vol. 72, pp. 4214-4224.
- 30 Liang S, T Wang, X Hu, J Luo, W Li, X Wu, Y Duan, F Jin (2015) Administration of lactobacillus helveticus ns8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience* vol. 310, pp. 561-577.
- 31 Luo J, T Wang, S Liang, X Hu, W Li, F Jin (2014) Ingestion of lactobacillus strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat. *Science China Life sciences* vol. 57, pp. 327-335.
- 32 Mariat D, O Firmesse, F Levenez, V Guimaraes, H Sokol, J Dore, G Corthier, JP Furet (2009) The firmicutes/bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC microbiology* vol. 9, pp. 123.
- 33 Michalski B, MM Corrada, CH Kawas, M Fahnstock (2015) Brain-derived neurotrophic factor and trkb expression in the "oldest-old," the 90+ study: Correlation with cognitive status and levels of soluble amyloid-beta. *Neurobiol Aging* vol. 36, pp. 3130-3139.
- 34 Moloney RD, AC Johnson, SM O'Mahony, TG Dinan, B Greenwood-Van Meerveld, JF Cryan (2016) Stress and the microbiota-gut-brain axis in visceral pain: Relevance to irritable bowel syndrome. *CNS neuroscience & therapeutics* vol. 22, pp. 102-117.
- 35 Nagpal R, R Mainali, S Ahmadi, S Wang, R Singh, K Kavanagh, DW Kitzman, A Kushugulova, F Marotta, H Yadav (2018a) Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutr Healthy Aging* vol. 4, pp. 267-285.
- 36 Nagpal R, R Mainali, S Ahmadi, S Wang, R Singh, K Kavanagh, DW Kitzman, A Kushugulova, F Marotta, H Yadav (2018b) Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutrition and Healthy Aging* vol. 4, pp. 267-285.
- 37 Neufeld KM, N Kang, J Bienenstock, JA Foster (2011) Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* vol. 23, pp. 255-264, e119.
- 38 Nishimori JH, TN Newman, GO Oppong, GJ Rapsinski, J-H Yen, SG Biesecker, RP Wilson, BP Butler, MG Winter, RM Tsoilis, D Ganea, Ç Tükel (2012) Microbial amyloids induce interleukin 17a (il-17a) and il-22 responses via toll-like receptor 2 activation in the intestinal mucosa. *Infection and Immunity* vol. 80, pp. 4398-4408.
- 39 Ohsawa K, N Uchida, K Ohki, Y Nakamura, H Yokogoshi (2015) Lactobacillus helveticus-fermented milk improves learning and memory in mice. *Nutritional neuroscience* vol. 18, pp. 232-240.
- 40 Panegyres PK, HY Chen (2013) Differences between early and late onset alzheimer's disease. *Am J Neurodegener Dis* vol. 2, pp. 300-306.
- 41 Panegyres PK, HY Chen (2014) Early-onset alzheimer's disease: A global cross-sectional analysis. *Eur J Neurol* vol.
- 42 Perriard G, A Mathias, L Enz, M Canales, M Schluep, M Gentner, N Schaaeren-Wiemers, RA Du Pasquier (2015) Interleukin-22 is increased in multiple sclerosis patients and targets astrocytes. *Journal of Neuroinflammation* vol. 12, pp. 119.
- 43 Petra AI, S Panagiotidou, E Hatziagelaki, JM Stewart, P Conti, TC Theoharides (2015) Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clinical therapeutics* vol. 37, pp. 984-995.
- 44 Prince M, G-C Ali, M Guerchet, AM Prina, E Albanese, Y-T Wu (2016) Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimer's Research & Therapy* vol. 8, pp. 23.
- 45 Prince M. AE, Guerchet M., Prina M. 2014. World alzheimer report 2014. Dementia and risk reduction. *Alzheimer's Disease International, London.*
- 46 Qin J, R Li, J Raes, M Arumugam, KS Burgdorf, C Manichanh, T Nielsen, N Pons, F Levenez, T Yamada, DR Mende, J Li, J Xu, S Li, D Li, J Cao, B Wang, H Liang, H Zheng, Y Xie, J Tap, P Lepage, M Bertalan, JM Batto, T Hansen, D Le Paslier, A Linneberg, HB Nielsen, E Pelletier, P Renault, T Sicheritz-Ponten, K Turner, H Zhu, C Yu, S Li, M Jian, Y Zhou, Y Li, X Zhang, S

- Li, N Qin, H Yang, J Wang, S Brunak, J Dore, F Guarner, K Kristiansen, O Pedersen, J Parkhill, J Weissenbach, P Bork, SD Ehrlich, J Wang (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* vol. 464, pp. 59-65.
- 47 Rapsinski GJ, MA Wynosky-Dolfi, GO Oppong, SA Tursi, RP Wilson, IE Brodsky, C Tukul (2015) Toll-like receptor 2 and nlrp3 cooperate to recognize a functional bacterial amyloid, curli. *Infect Immun* vol. 83, pp. 693-701.
- 48 Salazar N, L Valdes-Varela, S Gonzalez, M Gueimonde, CG de Los Reyes-Gavilan (2017) Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut microbes* vol. 8, pp. 82-97.
- 49 Satokari R, R Rantanen, I Pitka, S Salminen 2010 Probiotics and prebiotics in the elderly individuals. Pages 341–353 in S Cho, E Finocchiaro eds. *Handbook of prebiotics and probiotics ingredients – health benefits and food applications* CRC Press, Boca Raton Taylor and Francis
- 50 Savignac HM, M Tramullas, B Kiely, TG Dinan, JF Cryan (2015) Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain. *Behavioural brain research* vol. 287, pp. 59-72.
- 51 Schwartz K, BR Boles (2013) Microbial amyloids--functions and interactions within the host. *Current opinion in microbiology* vol. 16, pp. 93-99.
- 52 Strandwitz P (2018) Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Research* vol. 1693, pp. 128-133.
- 53 Sun J, S Zhang, X Zhang, X Zhang, H Dong, Y Qian (2015) Il-17a is implicated in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and cognitive impairment in aged rats via microglial activation. *Journal of Neuroinflammation* vol. 12, pp. 165.
- 54 Tasnim N, N Abulizi, J Pither, MM Hart, DL Gibson (2017) Linking the gut microbial ecosystem with the environment: Does gut health depend on where we live? *Frontiers in Microbiology* vol. 8, pp. 1935.
- 55 Tran L, B Greenwood-Van Meerveld (2013) Age-associated remodeling of the intestinal epithelial barrier. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* vol. 68, pp. 1045-1056.
- 56 van Tongeren SP, JP Slaets, HJ Harmsen, GW Welling (2005) Fecal microbiota composition and frailty. *Applied and environmental microbiology* vol. 71, pp. 6438-6442.
- 57 Vogt NM, RL Kerby, KA Dill-McFarland, SJ Harding, AP Merluzzi, SC Johnson, CM Carlsson, S Asthana, H Zetterberg, K Blennow, BB Bendlin, FE Rey (2017) Gut microbiome alterations in alzheimer's disease. *Scientific Reports* vol. 7, pp. 13537.
- 58 Wang T, X Hu, S Liang, W Li, X Wu, L Wang, F Jin (2015) *Lactobacillus fermentum* ns9 restores the antibiotic induced physiological and psychological abnormalities in rats. *Beneficial microbes* vol. 6, pp. 707-717.
- 59 Westfall S, N Lomis, I Kahouli, SY Dia, SP Singh, S Prakash (2017) Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: Deciphering the gut brain axis. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* vol. 74, pp. 3769-3787.
- 60 Westmark CJ (2013) What's happening at synapses? The role of amyloid beta-protein precursor and beta-amyloid in neurological disorders. *Molecular psychiatry* vol. 18, pp. 425-434.
- 61 William CM, ML Andermann, GJ Goldey, DK Roumis, RC Reid, CJ Shatz, MW Albers, MP Frosch, BT Hyman (2012) Synaptic plasticity defect following visual deprivation in alzheimer's disease model transgenic mice. *J Neurosci* vol. 32, pp. 8004-8011.
- 62 Woodmansey EJ, ME McMurdo, GT Macfarlane, S Macfarlane (2004) Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic-treated elderly subjects. *Applied and environmental microbiology* vol. 70, pp. 6113-6122.
- 63 Zhan X, B Stamova, FR Sharp (2018) Lipopolysaccharide associates with amyloid plaques, neurons and oligodendrocytes in alzheimer's disease brain: A review. *Frontiers in aging neuroscience* vol. 10, pp. 42.
- 64 Zhang R, RG Miller, R Gascon, S Champion, J Katz, M Lancero, A Narvaez, R Honrada, D Ruvalcaba, MS McGrath (2009) Circulating endotoxin and systemic immune activation in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sals). *J Neuroimmunol* vol. 206, pp. 121-124.
- 65 Zhao Y, V Jaber, WJ Lukiw (2017) Secretory products of the human gi tract microbiome and their potential impact on alzheimer's disease (ad): Detection of lipopolysaccharide (lps) in ad hippocampus. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* vol. 7, pp. 318.
- 66 Zhao Y, WJ Lukiw (2018) Bacteroidetes neurotoxins and inflammatory neurodegeneration. *Molecular neurobiology* vol. 8, pp. 53829-53838.
- 67 Zhu X, Y Han, J Du, R Liu, K Jin, W Yi (2017) Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget* vol. 8, pp. 53829-53838.
- 68 Zhuang ZQ, LL Shen, WW Li, X Fu, F Zeng, L Gui, Y Lu, M Cai, C Zhu, YL Tan, P Zheng, HY Li, J Zhu, HD Zhou, XL Bu, YJ Wang (2018) Gut microbiota is altered in patients with alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* vol. 63, pp. 1337-1346.