

Потенциальная роль кишечной микробиоты в формировании болезни Альцгеймера

К.м.н. Г.Р. Бикбавова, С.И. Лопата, к.м.н. М.Б. Кидалов, профессор В.А. Ахмедов

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

РЕЗЮМЕ

За последние 10 лет ведущие специалисты по изучению патогенеза болезни Альцгеймера (БА) предположили, что в развитии БА ведущую роль могут играть иммуноопосредованные системные воспалительные реакции. Нами обобщены литературные данные о потенциальном влиянии нарушений функций кишечной микробиоты на развитие БА. Использовались литературные источники с ресурсов Google Scholar, PubMed. Как известно, некоторые из представителей кишечной микрофлоры продуцируют гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), имеющую нейропротективную функцию и способную подавлять иммунные воспалительные реакции, а также участвовать в пролиферации нейронов-предшественников. Кишечная микробиота участвует в синтезе серотонина, который играет решающую роль в процессах обучения, формировании памяти и высших когнитивных функций, которые страдают при БА. Низкое содержание кишечных *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* снижает количество ГАМК и серотонина в кишечнике и ЦНС, что может опосредовать запуск каскада системной воспалительной реакции и нарушение высших когнитивных функций. *Lactobacillus* в числе продуктов метаболизма продуцируют 3-(3'-гидроксифенил)-пропионовую кислоту и 3-гидроксибензойную кислоту, которые способны тормозить сборку β -амилоида из белка-предшественника, следовательно, поддержание физиологической функции *Lactobacillus* может играть одну из ключевых ролей в профилактике развития БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, амилоидный каскад, кишечная микробиота, микробиом, дисбиотические процессы, антибиотикотерапия, синдром системного воспалительного ответа.

Для цитирования: Бикбавова Г.Р., Лопата С.И., Кидалов М.Б., Ахмедов В.А. Потенциальная роль кишечной микробиоты в формировании болезни Альцгеймера. РМЖ. 2021;6:93–95.

ABSTRACT

Potential role of the gut microbiota in the development of Alzheimer's disease

G.R. Bikbavova, S.I. Lopata, M.B. Kidalov, V.A. Akhmedov

Omsk State Medical University, Omsk

Over the past 10 years, leading experts in the study of Alzheimer's disease (AD) pathogenesis have suggested that immune-mediated systemic inflammatory responses may play a leading role in AD development. We have summarized the literature data on the potential impact of gut microbiota disorders on AD development. Publications from Google Scholar and PubMed resources were used in this study. It is known that some gut microflora representatives produce gamma-aminobutyric acid (GABA), which has a neuroprotective function and can inhibit immune-inflammatory responses, as well as participate in the proliferation of neuronal precursor cells. The gut microbiota participates in the synthesis of serotonin, which plays a crucial role in the processes of learning, memory formation, and higher cognitive functions that are affected in AD. A low amount of intestinal *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* reduces the amount of GABA and serotonin in the intestine and central nervous system, which can mediate the launch of a systemic inflammatory response cascade and impaired higher cognitive functions. *Lactobacillus* among the metabolic products produces 3-(3'-hydroxyphenyl) —propionic acid and 3-hydroxybenzoic acid, which can inhibit the assembly of β -amyloid from the protein precursor. Therefore, the maintenance of *Lactobacillus* physiological function can play a key role in AD prevention.

Keywords: Alzheimer's disease, amyloid cascade, gut microbiota, microbiome, dysbiotic processes, antibiotic therapy, systemic inflammatory response syndrome.

For citation: Bikbavova G.R., Lopata S.I., Kidalov M.B., Akhmedov V.A. Potential role of the gut microbiota in the development of Alzheimer's disease. RMJ. 2021;6:93–95 (in Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) — гетерогенное нейродегенеративное заболевание, основу которого составляет внеклеточное отложение β -амилоида в виде бляшек (сенильные бляшки), а также необратимое перерождение нейронов в функционально неактивные тельца с содержанием агрегированного гиперфосфорилированного τ -белка в виде фибрилл [1].

Болезнь Альцгеймера дебютирует чаще всего после 65 лет (95% случаев), реже — до 65 лет (5% случаев). Из-

вестно, что 1–2% случаев БА обусловлены наследственными факторами, болезнь наследуется аутосомно-доминантно, проявляется в очень раннем возрасте и имеет крайне неблагоприятное течение [1].

Раньше ведущим звеном в патогенезе БА считался амилоидный каскад — комплекс реакций, в результате которых избыточно синтезировался нейротоксичный β -амилоид. Однако в последнее десятилетие многие данные свидетельствуют о недостаточном уровне доказательности гипотезы амилоидного каскада в патогене-

зе БА [2]. Группой ученых экспериментально доказано, что терапия таргетными препаратами не тормозит сборку β -амилоида, из чего следует, что в патогенезе БА могут играть роль и другие факторы [3].

Ряд авторов полагают, что возрастные (у людей старше 70 лет) качественные и количественные изменения микрофлоры кишечника способствуют формированию системного воспалительного ответа, который обуславливает развитие многих заболеваний, включая БА [3, 4]. В работе В.А. Зуева [5] обобщенно представлена роль inflamm-aging (воспаление-старение) — слабовыраженного хронического воспаления иммунного генеза, не связанного с инфекционным процессом, обусловленного повышением содержания воспалительных цитокинов и играющего свою роль в патогенезе БА (рис. 1).



Рис. 1. Схема развития слабой хронической воспалительной реакции при ускоренном старении иммунной системы в сочетании с окислительным стрессом, вызываемым дисфункцией митохондрий [5]

Роль кишечной микробиоты

Микробиота различных отделов ЖКТ отличается качественным и количественным разнообразием: желудок содержит около 10^1 микробных клеток на 1 г содержимого, двенадцатиперстная кишка — 10^3 клеток, тощая кишка — 10^4 клеток, подвздошная — 10^7 клеток, ободочная кишка содержит 10^{12} микробных клеток на 1 г содержимого [6]. Количество бактерий увеличивается от проксимального отдела ЖКТ к дистальному. Примечательно, что толстая кишка содержит 70% всех микроорганизмов экосистемы человека. В ней преобладают облигатные анаэробы, их содержание в этом отделе пищеварительного тракта превышает количество аэробов в 1000 раз [7, 8].

На основании молекулярного анализа, выполненного методом секвенирования 16SpPHK, выявили, что у взрослых микрофлора толстой кишки представлена 4 известными типами бактерий, включающих следующих представителей родов [6, 9]:

- 1) Firmicutes: *Bacillus*, *Acetobacter*, *Clostridium*, *Ruminococcusa*, *Lachnospiraceae*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Heliobacterium*, *Heliospirillum*, *Leuconostoc*, *Mycoplasma*, *Spiroplasma*, *Sporomusa*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*;
- 2) Bacteroidetes: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Parabacteroides*, *Alistipes*, *Porphyromonas*, *Chlorobium*, *Flavobacterium*, *Chlamidia*, *Prostheco bacter*, *Verrucomicrobium*;
- 3) Actinobacteria: *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Arthrobacter*, *Micrococcus*, *Francia*, *Mycobacterium*;
- 4) Proteobacteria: *Enterobacteriaceae*, *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia*, *Desulfovibri*, *Klebsiella*, *Moraxella*.

Функции микробиоты кишечника заключаются в синтезе симбиотическими бактериями ферментов, участвующих в метаболизме белков, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот, синтезе витаминов, короткоцепочечных жирных кислот, антимикробных веществ, гормонов, аминокислот, а также в иммуномодуляции, детоксикации, усилении активности пищеварительных ферментов и эвакуации содержимого ЖКТ [10]. Нарушение физиологической микробиоты кишечника может оказывать негативное действие на общее состояние макроорганизма, ее патогенный потенциал заключается в стимуляции образования медиаторов воспаления, сенсибилизации с различными аллергическими проявлениями, формировании патогенных

клонов путем конъюгации, трансдукции, трансформации, колонизации слизистой оболочки кишечника с развитием патологических состояний [11]. Эти иммунные проявления также вписываются в «гигиеническую гипотезу», объясняющую рост распространенности аутоиммунной патологии в целом. Суть ее сводится к тому, что в современном обществе происходит уменьшение контакта с микробными антигенами за счет улучшения санитарного состояния окружающей среды, широкого использования антибактериальных препаратов [12].

Важно рассмотреть влияние кишечной микрофлоры на нейропротективные механизмы: *Lactobacillus* в процессе метаболизма продуцируют 3-(3'-гидроксифенил)-пропионовую кислоту и 3-гидроксибензойную кислоту. Ряд работ демонстрируют их способность тормозить сборку β -амилоида из белка-предшественника [13]. Продемонстрирован схожий принцип действия уролитинов, которые также являются метаболитами бактерий рода *Lactobacillus*. Авторы высказали предположение, что сохранение функций *Lactobacillus* может играть одну из ключевых ролей в профилактике развития БА [13].

Также некоторые из представителей кишечной микрофлоры являются продуцентами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), выполняющей среди прочего нейропротективную функцию: ГАМК способна подавлять иммунные воспалительные реакции [14], а также активно участвовать в пролиферации нейронов-предшественников через нейротрофический фактор и в формировании синапсов [8, 14]. Авторы также утверждают, что кишечная микробиота участвует в синтезе серотонина, который играет решающую роль в процессах обучения, формировании памяти и высших когнитивных функций, которые страдают при БА. Авторы, обобщая данные, приходят к заключению, что низкое содержание кишечных *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* снижает количество ГАМК и серотонина в кишечнике и ЦНС, что может опосредовать запуск каскада системной воспалительной реакции и нарушение высших когнитивных функций [14].

В другом исследовании выявлена корреляционная зависимость между повышением уровня провоспалительных цитокинов С-Х-С участка хемокина лиганда 2, интерлейкина 1 β (формируют inflamm-aging) и повышением провоспалительных медиаторов *Escherichia/Shigella* с одновременным снижением противовоспалительных медиаторов *Eubacterium rectale* [15]. Подобное повышение цитокинов

выявлено и в ином независимом исследовании [16] и связано с дисбиотическими процессами в кишечнике на фоне приема антибиотиков широкого спектра действия (АШСД). Обе группы исследователей сходятся во мнении, что нарушения функций микробиоты причастны к патогенезу БА и что их влияние на развитие нейродегенеративных заболеваний требует дальнейшего изучения [15, 16].

Влияние антибиотикотерапии на состав кишечной микробиоты и функционирование ЦНС

Качественные и количественные нарушения в микробиоте кишечника могут быть обусловлены не только пожилым возрастом, особенностями питания и образа жизни, но и индуцированы искусственно нерациональным применением антибактериальных препаратов. Множество исследований подтверждают влияние химиопрепаратов на состав микрофлоры: в контролируемом исследовании экспериментальному животному перорально каждые 12 ч вводили ванкомицин, метронидазол и ампициллин, затем сравнивали содержание в кале пробиотических микроорганизмов с контрольным образцом: после приема данных препаратов исследователи отметили замещение большей части микробиотической популяции *Bacteroides* на протеобактерии и бактерии рода *Pseudomonas* [17]. Результатом данных исследований стал вывод о значительном влиянии АШСД на кишечную микрофлору [16, 17].

Ряд исследователей экспериментально на животных воссоздали модель рутинной антибиотикотерапии [16]: препараты (меропенем, цефоперазон/сульбактам) давали перорально в течение 4 дней, по прошествии которых было проведено бактериологическое исследование кала в сравнении с контрольным образцом. В экспериментальном образце наблюдалось значительное снижение разнообразия флоры со снижением количества пробиотических микроорганизмов (*Lactobacillus*). Также в данном исследовании было отмечено параллельное повышение сывороточных воспалительных цитокинов, включая повышение концентрации VАСЕ1 — фактора, играющего ключевую роль в образовании β -амилоида. Данное повышение сохранялось и после прекращения введения антибиотиков, что указывает на развитие вялотекущего хронического системного воспаления.

Важную роль в нарушении нейропротективных механизмов при дисбиотических процессах играет тип антибиотика. Ванкомицин, неомицин и бацитрацин не абсорбируются из ЖКТ в системный кровоток, действуя только в пределах просвета кишки, а метронидазол и миноциклин всасываются и проникают через гематоэнцефалический барьер, непосредственно влияя на ЦНС (например, миноциклин способен ингибировать противовоспалительную функцию микроглии). Это позволяет оценить влияние АШСД на ЦНС объективнее: при приеме неабсорбируемых антибиотиков можно доподлинно изучить влияние изменения микробиоты на ЦНС, в то время как при приеме абсорбируемых антибиотиков необходимо также учитывать, кроме ассоциированных с микрофлорой эффектов, и непосредственное влияние антибиотика на ЦНС — такие данные, по мнению многих авторов, следует интерпретировать с осторожностью [18, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние нарушений микробиоты кишечника на развитие БА по иммуноопосредованному механизму является перспективной и актуальной темой современности и заслуживает дальнейшего изучения. Уже сейчас есть убедительные доказательства того, что нарушения микробиотических связей между представителями микрофлоры кишечника играют важную роль в запуске каскада иммунновоспалительных системных реакций, которые по современным представлениям составляют основу патогенеза БА. Наиболее изучено влияние *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, являющихся продуцентами факторов защиты ЦНС, так что в современных реалиях при наличии широкого выбора антибиотиков назначать их следует только по адекватным показаниям, чтобы избежать дисбиотических нарушений.

Литература

- Long J.M., Holtzman D.M. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. Cell. 2019;179(2):312–339. DOI: 10.1016/j.cell.2019.09.001.
- Ricciarelli R., Fedele E. The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease: It's Time to Change Our Mind. Current Neuropharmacology. 2019;15(6):926–935. DOI: 10.2174/1570159X15666170116143743.
- Castellani R.J., Plascencia-Villa G., Perry G. The amyloid cascade and Alzheimer's disease therapeutics: theory versus observation. Lab Invest. 2019;99:958–970. DOI: 10.1038/s41374-019-0231-z.
- Thevaranjan N., Puchta A., Schulz C. et al. Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction. Cell Host Microbe. 2017;21(4):455–466. DOI: 10.1016/j.chom.2017.03.002.
- Зуев В.А. Иммунологическая теория патогенеза болезни Альцгеймера: факты и гипотезы. Современные проблемы науки и образования. 2019;4. (Электронный ресурс.) URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28961> (дата обращения: 18.01.2021). [Zuev V.A. Immunological theory of Alzheimer's disease pathogenesis: facts and hypotheses. Modern problems of science and education. 2019;4. (Electronic resource.) URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28961> (accessed date: 18.01.2021) (in Russ.)].
- Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. Physiol Rev. 2010;90(3):859–904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009.
- Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C. et al. Role of the normal gut microbiota. World J Gastroenterol. 2015;21(29):8787–8803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
- Zhuo L., Zhu H., Zhang L., Qin C. The intestinal microbiome and Alzheimer's disease: A review. Animal Models and Experimental Medicine. 2018;1(3):180–188. DOI: 10.1002/ame2.12033.
- Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010;464:59–65. DOI: 10.1038/nature08821.
- Aleksandrova K., Romero-Mosquera B., Hernandez V. Diet, gut microbiome and epigenetics: emerging links with inflammatory bowel diseases and prospects for management and prevention. Nutrients. 2017;9: e962. DOI: 10.3390/nu9090962.
- Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Николаева И.В. Микродисбиоз и эндогенные инфекции: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Mazankova L.N., Rybalchenko O.V., Nikolaeva I.V. Microdysbiosis and endogenous infection: a guide for physicians. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.)].
- Sasaki M., Klapproth J.M. The Role of Bacteria in the Pathogenesis of Ulcerative Colitis. J Signal Transduct. 2012;2012:704953. DOI: 10.1155/2012/704953.
- Park J.Y., Choi J., Lee Y. et al. Metagenome analysis of bodily microbiota in a mouse model of Alzheimer disease using bacteria-derived membrane vesicles in blood. Exp Neurol. 2017;26:369–379. DOI: 10.5607/en.2017.26.6.369.
- Tian J., Lu Y., Zhang H. et al. Gamma-aminobutyric Acid Inhibits T Cell Autoimmunity and the Development of Inflammatory Responses in a Mouse Type 1 Diabetes Model. J Immunol. 2004;173(8):5298–5304. DOI: 10.4049/jimmunol.173.8.5298.
- Cattane A., Cattani 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. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.019.
- Gu S.L., Gong Y., Zhang J. et al. Effect of the Short-Term Use of Fluoroquinolone and β -Lactam Antibiotics on Mouse Gut Microbiota. Infect Drug Resist. 2020;13:4547–4558. DOI: 10.2147/IDR.S281274.
- Zarrinpar A., Chaix A., Xu Z.Z. et al. Antibiotic-induced microbiome depletion alters metabolic homeostasis by affecting gut signaling and colonic metabolism. Nat Commun. 2018;9(1):2872. DOI: 10.1038/s41467-018-05336-9.
- Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan C.S. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. Physiological Reviews. 2019;99(4):1877–2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.
- Angelucci F., Cechova K., Amlerova J. et al. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. J Neuroinflammation. 2019;16(1):108. DOI: 10.1186/s12974-019-1494-4.