

УДК 57.02+578+579.22+612.82+615.32+615.37+616.009+616.8+616.8-091

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

© 2018 г. К. В. Соболев*

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук
Россия, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза 44

*E-mail: peep9@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.07.2017 г.
Окончательный вариант получен 08.06.2018 г.

Функциональное взаимодействие желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и центральной нервной системы (ЦНС) обусловлено различными связями и включает в себя: вегетативную нервную систему, иммунную и нейроэндокринную системы. Важную роль в этом взаимодействии играет микробиота макроорганизма. Микробиота производит сотни биологически активных веществ, которые оказывают нейрорхимическое действие через нейроэндокринные, иммунные и метаболические пути. Микробиота также синтезирует и высвобождает продукты (нейротоксины, нейромедиаторы, липополисахариды, амилоиды и т.п.), которые могут негативно влиять на нейрорхимию ЦНС, стимулируя развитие амилоидоза, синуклеопатии, таупатии, тем самым способствуя развитию и/или прогрессированию нейродегенеративных заболеваний. Под воздействием внешних и внутренних факторов микробиота человека может претерпевать изменения, меняется соотношение симбионты/патогены. Меняется проницаемость кишечного и гематоэнцефалического барьеров. Метаболиты, вырабатываемые измененной микробиотой, могут попадать в кровоток и, возможно, в ЦНС, тем самым, нарушая ее функционирование. Инфекции могут играть значительную роль в индукции нейродегенеративных заболеваний. Нарушение функций ЖКТ может задолго предшествовать нейродегенеративным процессам. Ранняя диагностика, выявление, контроль и лечение негативных симптомов ЖКТ, включая нормализацию микробиоты, может привести к значительному улучшению качества жизни пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, аутизм, амилоид, синуклеопатия, микробиота, пробиотики, ось кишечник—мозг, дисрегуляция кальция

DOI: 10.1134/S0475145018060071

Функциональное взаимодействие желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и центральной нервной системы (ЦНС) (ось кишечник—мозг) обусловлено различными связями и включает в себя: вегетативную нервную систему, иммунную и нейроэндокринную системы (Diaz Heijtz et al., 2011; Forsythe et al., 2012; Aziz et al., 2013; Schwartz, Boles, 2013; Holzer, Farzi, 2014; Lyte, Cryan, 2014; Foster et al., 2016) (рисунки). Основные функции ЖКТ находятся под контролем энтеральной нервной системы (ЭНС), являющейся частью периферической нервной системы. ЭНС — специализированная, автономная нервная система, которая является частью метасимпатической нервной системы и, практически, не зависит от влияния центральных механизмов (Hansen, 2003; Furness et al., 2014; Obata, Pachnis, 2016). При этом внутренние и внешние факторы могут оказывать

влияние, порой значительное, на функцию ЭНС. Например, активность ЭНС может зависеть от ингредиентов, содержащихся в кишечнике, таких как глюкоза, короткоцепочечные жирные кислоты (масляная, пропионовая и уксусная кислоты), а также зависеть от pH окружающей среды. Функциональная зависимость ЭНС может быть как долгосрочной, так и краткосрочной. Например, масляная кислота, серотонин, цитокины могут достаточно быстро, в пределах секунд, стимулировать активность ЭНС. В долгосрочном плане, активные вещества могут стимулировать изменение нейрорхимического фенотипа ЭНС, а также влиять на экспрессию генов и менять соответствующее количество нейронов ЭНС (Soret et al., 2010).

Практически, не вызывает сомнений тот факт, что функциональное взаимодействие ЖКТ и ЦНС имеет двусторонний характер и играет важ-

ную роль в координации метаболических и гомеостатических функций организма, а также при функциональных нарушениях и хронических заболеваниях, таких как, диабет, метаболический синдром, ожирение, ряд аутоиммунных заболеваний, стресс-индуцированных и психосоматических нарушений, и ряд нейродегенеративных заболеваний (Backhed et al., 2005; Bravo et al., 2012; Foster et al., 2013; Hornig, 2013; Udit, Gautron, 2013; Dinan, Cryan, 2017).

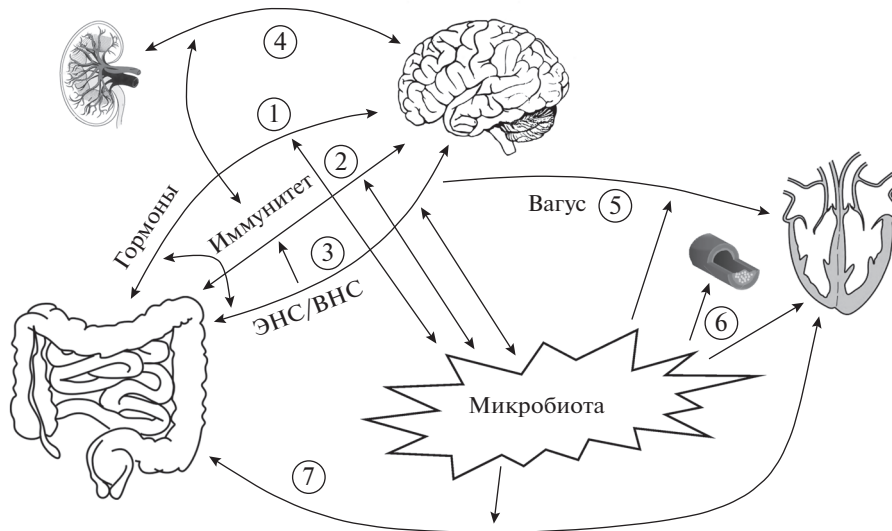
В последние несколько лет приводятся многочисленные доказательства тесного взаимодействия кишечной микробиоты, иммунной и центральной нервной систем макроорганизма (Rhee et al., 2009; Lyte, Cryan, 2014; Mayer et al., 2014, 2015; Dinan, Cryan, 2017) (рисунок). Интенсивно изучаются механизмы этого взаимодействия, как в норме, так и при различных заболеваниях кишечника и ЦНС. Микробиота и мозг могут влиять друг на друга. Влияние мозга на микробиоту может проявляться в изменении перистальтики и проницаемости стенок ЖКТ, а также секреции активных веществ. Макроорганизм через регуляцию активности энтерохромаффинных клеток может регулировать высвобождение гормонов в просвет кишечника и тем самым воздействовать как на микробиоту, так и на мукозальную иммунную систему (MALT — mucosa-associated lymphoid tissue). С другой стороны, активные вещества, выделяемые энтерохромаффинными клетками, могут воздействовать на блуждающий нерв, вызывая, например, изменения перистальтики кишечника, вплоть до рвотного рефлекса. Такая связь играет важную роль при болевом синдроме, контроле гомеостаза кишечника и даже при контроле эмоционального состояния. Нарушение такого взаимодействия кишечника—мозг может наблюдаться при различных заболеваниях ЖКТ, а также ЦНС (Rhee et al., 2009; Lyte, Cryan, 2014; Mayer et al., 2015).

Особый интерес вызывает способность бактерий ЖКТ влиять на иммунную, эндокринную, сердечно-сосудистую и нервную системы организма-хозяина (Sobol et al., 2005; Bravo et al., 2012; Соболев и др., 2013; Bhattacharjee, Lukiw, 2013; McVey Neufeld et al., 2013; Heintz, Mair, 2014; Lyte, Cryan, 2014; Соболев, 2014; Соболев, Белостоцкая, 2015; Dinan, Cryan, 2017; Sobol, 2017b) (рисунок). Данная область, с появлением новых методов секвенирования и биоинформационных технологий, быстро развивается и пополняется новыми доказательствами о значительной роли микробиоты и комплексном характере взаимоотношений микробных сообществ между собой и организмом хозяина (рисунок).

Исследования, проведенные на стерильных мышцах (мышцах без микробиоты), продемонстрировали, что микробиота может влиять на пассивные электрические свойства нейронов ЭНС, на потенциал действия и возбудимость сенсорных нейронов, обеспечивая, тем самым, потенциальную связь между микробиотой ЖКТ и ЦНС (Foster, McVey Neufeld, 2013; Hornig, 2013; McVey Neufeld et al., 2013) (рисунок). Помимо этого микробиота может активировать Toll-подобные рецепторы, расположенные на нейронах ЭНС (Barajon et al., 2009). Таким образом, микробиота может посылать сигналы в ЭНС и ЦНС (Bhattacharjee, Lukiw, 2013; Foster, McVey Neufeld, 2013; Hornig, 2013; McVey Neufeld et al., 2013).

Специализированные эндокринные железы и нервная система синтезируют ограниченное количество активных веществ (гормонов и нейромедиаторов), тогда как микробиота производит сотни биологически активных веществ (Ткаченко, Успенский, 2006; Shenderov, 2011; Соболев, 2014; Clarke et al., 2014; Holzer, Farzi, 2014; Lyte, Cryan, 2014; Wall et al., 2014; Олескин и др., 2016; Oleskin, Shenderov, 2016; Dinan, Cryan, 2017), которые оказывают влияние на нейрохимические реакции через нейроэндокринные, иммунные и метаболические пути (Galland, 2014; Lyte, Cryan, 2014; Олескин и др., 2016). Следует отметить, что помимо активных веществ, фрагменты клеток, а также сама клеточная стенка микроорганизмов могут вызывать рецепторный ответ клеток организма (например, через Toll-подобные рецепторы), включая нейроны (Sobol et al., 2005; Barajon et al., 2009; McVey Neufeld et al., 2013).

На физиологию и моторику желудочно-кишечного тракта влияют сигналы (молекулы), образующиеся непосредственно в ЖКТ, а также в ЦНС. В свою очередь нейротрансмиттеры, сигнальные молекулы иммунной системы, гормоны и нейропептиды, продуцируемые в кишечнике, могут воздействовать на мозг (рисунок) (Ткаченко, Успенский, 2006; Lyte, 2013; Galland, 2014; Selkrig et al., 2014; Wall et al., 2014). Все чаще исследователи начинают выявлять сильные воздействия микробиоты на развитие ЦНС (Lyte, 2013; Galland, 2014; Selkrig et al., 2014; Sharon et al., 2016). Определенные виды лактобактерий в кишечнике, например, такие как *Lactobacillus brevis* и *Bifidobacterium dentium* способны метаболизировать глутамат в гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) — основной тормозной нейромедиатор ЦНС человека (Barrett et al., 2012). Тревога, депрессия, а также дефекты в формировании синапсов и когнитивные нарушения связаны с дис-



Взаимодействие микробиоты с мозгом и другими органами макроорганизма. Нервная и гуморальная регуляция в организме осуществляется с помощью нейромедиаторов, нейропептидов и гормонов, которые одновременно являются модулирующими сигналами от головного мозга к иммунной системе (1, 2, 3). Клетки иммунной системы (2) помимо специфических рецепторов для иммунного ответа имеют рецепторы, в частности, к гормонам (1) и нейромедиаторам (3), последние участвуют в регуляции иммунных реакций, воздействуя на пролиферацию лимфоцитов и макрофагов, модулируя продукцию лимфокинов и цитокинов и др. (2). Кишечник имеет двунаправленную связь с ЦНС, используя эндокринные (1), иммунные (2) и нейронные пути (3) (ось кишечник—мозг). Поскольку микробиота продуцирует различные нейротрансмиттеры и активные вещества, она включается в системы регуляции оси кишечник—мозг (показано стрелками). Микробиота может непосредственно активировать ЭНС (3), используя Toll-подобные рецепторы на нейронах. Патогенные микроорганизмы и патобионты, расположенные в местах мукозальной иммунной системы (кишечник, легкие, мочеполовая система, носоглотка, кожа) и в других местах организма, могут негативно воздействовать на нервную ткань всего организма. Микробиота может стимулировать различные иммунные реакции. При вторжении антигена/патогена, иммунные реакции направлены на элиминацию антигена/патогена. Одной из таких реакций является увеличение концентрации секреторного IgA в организме, который контролирует численность микробиоты. ЭНС содержит нервные окончания в слизистых сплетениях, которые могут вступать в контакт с антиген-представляющими клетками для контроля иммунных ответов кишечника (3—2). Помимо этого, высвобождение нервными волокнами кишечника норадреналина, ацетилхолина, вазоактивных пептидов и нейропептидов модулирует секрецию IgA. Организм, стимулируя/ингибируя продукцию IgA, с помощью нейрогуморальной регуляции, может контролировать количество микроорганизмов на слизистых оболочках кишечника, легких и др. Нервная система может регулировать иммунную функцию также через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, стимулируя образование глюкокортикоидов почками, которые модулируют иммунный ответ организма (4). Микробиота может влиять на сердечно-сосудистую систему (ССС) и, следовательно, на снабжение кровью мозга. Например, микробиота может непосредственно влиять на блуждающий нерв (5), а через него на активность сердца; также может участвовать в процессах атерогенеза (6). Продукты метаболизма микробиоты, липополисахариды и др., могут стимулировать сокращение/расслабление стенок сосудов и сердца (6). Микробиота и ее метаболиты могут, как стимулировать, так и негативно влиять на СССР, снижая работу сердца и увеличивая вероятность наступления инфаркта, инсульта и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Важным моментом в прогрессировании воспаления у пациентов с ХСН является изменение кишечной микроциркуляции вследствие пониженного сердечного выброса и венозного застоя (7). Изменение микроциркуляции кишечника приводит к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника с нарушением барьерной функции эпителия, что способствует бактериальной колонизации и повышенному проникновению ЛПС в систему кровообращения. Хроническая ишемия кишечника, как правило, проявляется длительными запорами, которые часто сопутствуют болезни Паркинсона. Нарушение функции почек приводит к накоплению токсичных продуктов микробиоты и способствует системному воспалению, что приводит к ускорению патогенеза заболеваний СССР и нейродегенерации (4). Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности больных с хронической почечной недостаточностью. Микробиота на рисунке включает в себя как микроорганизмы, так и их метаболиты и фрагменты клеток, включая РНК и ДНК микроорганизмов. ЭНС — энтеральная нервная система. ВНС — вегетативная нервная система, СССР — сердечно-сосудистая система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность. Взаиморегуляция оси кишечник—мозг: 1) гормональная; 2) иммунная; 3) нервная; 4) связь почки — ЦНС; 5) связь блуждающего нерва и сердца; 6) связь микробиоты и СССР; 7) взаимная связь кишечник — сердце. Взаиморегуляторные связи: микробиота — почки, СССР — почки, мозг — СССР, не показаны.

функций в ГАМК-эргической системе синаптической регуляции, включая болезнь Альцгеймера (Aziz et al., 2013; Hornig, 2013; McVey Neufeld et al., 2013; Mitew et al., 2013; Saulnier et al., 2013). Однако вовлеченность ГАМК, синтезированной микро-

биотой, в нейрохимические процессы ЦНС изучена недостаточно.

Другим важным примером может являться синтез BDNF — нейротрофического фактора — в головном мозге. Известно, что BDNF играет важ-

ную роль в поддержании жизнеспособности нейронов, способствует выживанию и росту нейронов, а также синаптогенезу, имеет плеiotропное действие на развитие нейронов, их дифференцировку, формирование синапсов и синаптическую пластичность, которые лежат в основе формирования нервных взаимосвязей и когнитивных функций. У больных с повышенной тревожностью, шизофренией и болезнью Альцгеймера концентрация BDNF понижена в мозге и в сыворотке крови (Carlino et al., 2013; Lu et al., 2013; Mitew et al., 2013). В экспериментальных исследованиях, проведенных на стерильных мышах, было показано снижение экспрессии BDNF в гиппокампе и коре головного мозга таких мышей, которое ассоциировалось с увеличением тревожности в поведении и прогрессированием когнитивной дисфункции (Bhattacharjee, Lukiw, 2013; Carlino et al., 2013; Foster et al., 2013; Lu et al., 2013).

Кишечная микробиота может продуцировать дофамин и его предшественники из пищевых субстратов, причем почти половина дофамина в организме образуется в ЖКТ (Eisenhofer et al., 1997; Wall et al., 2014). Не исключено, что микробиота может влиять на уровень дофамина в мозге, количество которого снижено при болезни Паркинсона. Например, уровень тирозина у безмикробных мышей снижен (Matsumoto et al., 2013). Микробиота также продуцирует ацетилхолин, серотонин, норадреналин и другие биологически активные вещества (Lyte, Cryan, 2014; Wall et al., 2014).

Другим интересным фактом, является то, что некоторые представители микробиоты макроорганизма могут активировать рецепторы глутамата, которые, в свою очередь, участвуют в регуляции синаптической пластичности и когнитивных функций (Lakhan et al., 2013). Таким образом, микробиота для активации нейронов вовлекает те же типы рецепторов, которые задействуются при естественной активации нервных клеток.

Однако помимо питательных веществ и биоактивных молекул микробиота может синтезировать и высвобождать продукты, (нейротоксины, нейромедиаторы, липополисахариды, амилоиды и т.п.), которые могут негативно влиять на нейрохимические реакции ЦНС, стимулируя развитие амилоидоза, синуклеопатии, таупатии, тем самым, способствуя развитию и/или прогрессированию нейродегенеративных заболеваний (Derkinderen et al., 2011; Ball et al., 2013; Douglas-Escobar et al., 2013; Albenberg, Wu, 2014; Asti, Gioglio, 2014). Липополисахариды и фрагменты клеточных стенок микроорганизмов могут способствовать развитию амилоидоза. Например, они могут

инициировать агрегацию бета-амилоида (Asti, Gioglio, 2014). Гликопротеин В вируса простого герпеса (HSV-1) имеет высокую степень гомологии с бета амилоидом и может стимулировать амилоидоз *in vitro* (Cribbs et al., 2000). Бактериальные амилоиды, как и все функциональные амилоиды, обладают структурными и биохимическими свойствами аналогичными эукариотическим амилоидам и ассоциированными с ними нейродегенеративными заболеваниями. Помимо этого, инфекционные агенты могут инициировать аутоиммунные реакции, приводящие к развитию заболевания (Carter, 2010), особенно у генетически предрасположенных особей. Таким образом, микробиота может стимулировать различные воспалительные реакции, способствующие развитию и/или прогрессированию нейродегенеративных заболеваний (Derkinderen et al., 2011; Ball et al., 2013; Douglas-Escobar et al., 2013; Schwartz, Boles, 2013; Albenberg, Wu, 2014; Asti, Gioglio, 2014).

Существует предположение, что цианобактерии микробиоты кишечника могут продуцировать избыток нейротоксичной небелковой аминокислоты, бета-метиламино-L-аланина (BMAA) (Brenner, 2013), повышенные концентрации которой были обнаружены в головном мозге пациентов с боковым амиотрофическим склерозом, болезнью Паркинсона и Альцгеймера (Bhattacharjee, Lukiw, 2013). Нейротоксин BMAA представляет собой аминокислоту, которая не входит в состав белков, однако участвует в процессах неправильной укладки белков, ассоциированных с нейродегенеративными заболеваниями (Mulligan, Chakrabarty, 2013). Цианобактерии обладают высокими адаптационными свойствами и весьма приспособлены к симбиотрофным взаимоотношениям. Стресс, заболевания ЖКТ или недостаток питания могут вызывать дополнительную продукцию BMAA цианобактериями, что может способствовать неврологической дисфункции (Bhattacharjee, Lukiw, 2013; Brenner, 2013). Различные типы цианобактерий, являясь резидентами микробиоты человека, могут генерировать различные нейротоксины, такие как нейротоксичные алкалоиды – анатоксины и сакситоксины (Brenner, 2013; Волошко, Пиневиц, 2014), которые также способствуют развитию неврологических заболеваний человека (Bhattacharjee, Lukiw, 2013; Brenner, 2013). Данные особенности микробиоты особенно опасны для пожилых людей, у которых снижена проницаемость как ЖКТ, так и гематоэнцефалического барьера, в результате ЦНС становится более уязвимой перед токсичными продуктами микробиоты человека (Tran, Greenwood-Van Meerveld, 2013). Помимо этого токсины цианобактерий могут вызывать

у человека различные осложнения ЖКТ, включая повреждение печени, а также, пневмонию, раковые заболевания, разнообразные аллергические реакции (Волошко, Пиневиц, 2014).

Высокий уровень заболеваемости боковым амиотрофическим склерозом/болезнью Паркинсона (в 50–100 раз) был распространен среди народа чаморро островов Гуам (Cox et al., 2003; Holtcamp, 2012), которые употребляли в больших количествах муку из семян нейротоксического растения Цикас (Саговые пальмы) (*Cycas micronesica*). Корни данного растения образуют симбиотические связи с цианобактериями рода *Nostoc*, продуцирующими ВМАА (Cox et al., 2003; Holtcamp, 2012).

Результаты исследований подтверждают гипотезу о том, что повышенный уровень заболеваемости боковым амиотрофическим склерозом может быть вызван качеством воды озер для питьевой воды, в которых увеличена концентрация цианобактерий, и условиями окружающей среды (Holtcamp, 2012; Torbick et al., 2014). ВМАА свободно проникает через гематоэнцефалический барьер, где захватывается белками и образует долгоживущий резервуар, высвобождаясь в течение длительного периода времени (Holtcamp, 2012; Xie et al., 2013).

Современные исследования показывают, что существует несколько механизмов, с помощью которых ВМАА вызывает дисфункцию и смерть двигательных нейронов, однако детали еще не до конца понятны. ВМАА может потенцировать нейротоксическое действие других веществ и факторов (Lobner et al., 2007). Помимо этого, ВМАА может стимулировать/активировать глутаматные рецепторы: NMDA, кальций-зависимые AMPA, каинатные и метаботропные рецепторы, вызывая чрезмерную активацию глутаматергической системы, которая приводит к эксайтотоксической гибели нейронов (Lobner et al., 2007). У больных боковым амиотрофическим склерозом уровень глутамата выше как в плазме крови, так и в спинномозговой жидкости. Наконец, ВМАА может вызывать окислительный стресс в нейронах (Lobner et al., 2007). Включение ВМАА происходит в области L-серина, вызывая неправильную упаковку белков, которая наблюдается при таких нейродегенеративных заболеваниях, как болезни Альцгеймера, Паркинсона, боковой амиотрофический склероз. Исследования *in vitro* показали, что ассоциация ВМАА с белком может быть подавлена в присутствии избытка L-серина. (Dunlop et al., 2013). Низкие концентрации ВМАА в культуре могут избирательно убивать мотоней-

роны спинного мозга мышей (Rao et al., 2006). Подкожные инъекции ВММА новорожденным крысам вызвали прогрессирующую нейродегенерацию в гиппокампе, включая образование внутриклеточных нейрофибриллярных структур, астроглиоз, и активацию микроглии (Karlsso et al., 2015). ВМАА также токсичен для клеток глии (Chiu et al., 2015) и вызывает повреждения мотонейронов и астроглиоз в вентральных рогах спинного мозга (Yin et al., 2014).

В исследованиях на обезьянах (*Chlorocebus sabaeus*) гомозиготных по гену ароЕ4 (апопротеин Е является важным биохимическим маркером болезни Альцгеймера у людей) было показано, что пероральный прием ВМАА приводил к гистопатологически значимым признакам болезни Альцгеймера – образованию амилоидных бляшек и накоплению нейрофибриллярных клубков. Причем L-серин обладал защитным эффектом против нейротоксического действия ВМАА (Cox et al., 2016).

Посмертные исследования тканей мозга человека больных спорадическими нейродегенеративными заболеваниями, такими как боковой амиотрофический склероз, болезни Альцгеймера, Паркинсона и Гентингтона показали наличие ВММА (Bradley, Mash, 2009; Pablo et al., 2009). Таким образом, ВМАА может играть определенную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний.

В настоящее время все большее признание находит точка зрения, что патогенные микробы вносят потенциальный вклад в старение организма и, возможно, в развитие нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера (Miklossy, 2011; Cho, Blaser, 2012; Heintz, Mair, 2014; Hill et al., 2014; Huang et al., 2014; Mancuso et al., 2014). Например, при болезни Альцгеймера большинство изменений, таких как воспалительные реакции, атрофия клеток головного мозга, амилоидоз, когнитивные нарушения и т.п. могут быть следствием различных микробных инфекций (см. ниже) (Cho, Blaser, 2012; Bhattacharjee, Lukiw, 2013, Foster et al., 2013; Kim et al., 2013; Heintz, Mair, 2014; Hill et al., 2014; Huang et al., 2014; Mancuso et al., 2014).

В норме патогенные микроорганизмы и патобионты (условно-патогенные бактерии) ЖКТ находятся под контролем иммунной системы макроорганизма и симбиотной микробиоты. Однако иногда наблюдается повышение количества патогенов и патобионтов и/или увеличение их метаболической активности, которое может быть связано с рядом следующих заболеваний: сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение, аутоиммунные заболевания, депрессия и некото-

рые стресс-индуцированные и нейродегенеративные заболевания и т.п. (Bravo et al., 2012; Bhattacharjee, Lukiw, 2013; Heintz, Mair, 2014; Hill et al., 2014).

УЧАСТИЕ МИКРОБИОТЫ В ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ

Различные виды бактерий, таких как *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptomyces* и др., имеют амилоидные структуры, которые активируют иммунную систему организма. Такие белки были найдены в крови пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера (Hill et al., 2014; Zhao et al., 2015). Амилоиды ассоциированные с клеточными структурами, находящимися на поверхности грибов и бактерий, способствуют лучшей адгезии к поверхностям. Амилоидные белки (волокна) известны как “фибриллы курли” могут образовывать особые структуры – биопленки, чтобы противостоять иммунной защите макроорганизма (Schwartz, Boles, 2013; Asti, Gioglio, 2014). Биопленки физически связывают большое количество бактерий вместе и представляют собой матрицу внеклеточных полимерных амилоидов и других, сложных липопротеинов и липополисахаридов в различных структурных формах (Zhao et al., 2015). Некоторые из амилоидов могут рассматриваться как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns – PAMP) и, аналогично A β 42, распознаются Toll 2-подобным рецептором иммунной системы (Zhou et al., 2012; Schwartz, Boles, 2013).

Другие молекулы стенок микроорганизмов, например липополисахариды, также как и амилоиды, постоянно активируют иммунную систему организма. Учитывая эти факты, можно сказать, что макроорганизм находится под постоянным прессингом продуктов микроорганизмов. Причем, с возрастом, когда нарушается проницаемость гематоэнцефалического барьера и барьера ЖКТ разрушительные последствия этого прессинга только увеличиваются (Hattori, Taylor, 2009; Tran et al., 2013; Marques et al., 2013).

Особенностью болезни Альцгеймера является повышенный уровень хронических воспалительных реакций. Активированная микроглия является сильным нейрпатологическим стимулятором, приводящим к постоянному воспалению в мозге (Hill, Lukiw, 2015; Lukiw, 2016; Minter et al., 2016; Varatharaj, Galea, 2017). Эти прогрессирующие провоспалительные и нейродегенеративные процессы, предположительно, стимулируются аномальным ответом иммунной системы (Lehnardt, 2010; Lukiw, 2016), который, в свою очередь, может быть вызван острой или хрониче-

ской инфекцией, а также, различными продуктами микробиоты организма-хозяина (Zhou et al., 2013; Zhao et al., 2015; Foster et al., 2016).

Важно понимать, что большинство секретируемых микробиотой продуктов и компонентов клеточных стенок представляют собой весьма большой класс сильных провоспалительных активаторов иммунной системы, которые могут вызывать высвобождение провоспалительных цитокинов, белков комплемента, активировать микроглию и т.п. в ЦНС организма хозяина (Zhao et al., 2015). Патогенное воздействие микробиоты может увеличивать проницаемость ЖКТ (König et al., 2016) и гематоэнцефалического барьера (Zhao et al., 2015; Varatharaj, Galea, 2017), что дополнительно увеличивает амилоидное и другие типы воспалений в ЦНС. Нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера может лежать в основе патогенеза таких нейродегенеративных заболеваний как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз (Varatharaj, Galea, 2017), эпилепсия и др.

Увеличение активации микроглии и продукция провоспалительных цитокинов изменяет функцию нервных клеток и увеличивает их гибель в экспериментальных моделях болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваний (Kannarkat et al., 2013; Sanchez-Guajardo et al., 2013). Более того, воспалительная среда, как известно, усиливает агрегацию альфа-синуклеина, который, в свою очередь, может дополнительно активировать микроглию, тем самым, способствуя значительной агрегации альфа-синуклеина и прогрессированию заболевания (Gao et al., 2017). Поэтому, снижение воспалительной реакции (Valera, Masliah, 2016) и дисбиотических расстройств кишечной микробиоты может быть дополнительным терапевтическим методом для облегчения симптомов болезни Паркинсона.

Микроглия и астроциты являются основными клетками, ответственными за врожденный иммунитет в ЦНС, для борьбы с проникновением и распространением микроорганизмов и инфекционных агентов. Поэтому, на этих клетках экспрессируются Toll-подобные рецепторы, экспрессия которых может регулироваться инфекцией, воспалительными реакциями и другими стимулами (Bowman et al., 2003; McKimmie et al., 2005; Arroyo et al., 2011; Carty, Bowie, 2011).

Микробные продукты, такие как амилоид, бактериальные липопротеины, липополисахарид, пептидогликан, генетический материал микроорганизмов (ДНК и РНК) активируют Toll-подобные рецепторы микроглии, которые впоследствии индуцируют выработку провоспалительных цито-

кинов и хемокинов, оказывающих непосредственное влияние на гомеостаз ЦНС и нейропатологию (Kielian, 2006; Rivest, 2009; Arroyo et al., 2011; Yu, Ye, 2015). Комплекс Toll-подобных рецепторов 1 и 2 может распознавать амилоиды биопленок, образованных *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* (Bhattacharjee, Lukiw, 2013; Asti, Gioglio, 2014). Toll-подобные рецепторы, участвуя в нейровоспалительных реакциях, играют значительную роль в нейропатологии. При болезни Альцгеймера Toll-подобные рецепторы участвуют в распознавании и удалении бета амилоида. Разные типы Toll-подобных рецепторов могут, как способствовать, так и ингибировать развитие заболевания (Arroyo et al., 2011).

При активации микроглия участвует в воспалительных реакциях, происходит высвобождение цитокинов, хемокинов, а также супероксида и оксида азота и других активных веществ, которые служат для дальнейшего вовлечения иммунной системы или начала репарационных процессов (Glass et al., 2010). Данная реакция микроглии носит кратковременный характер и заканчивается при инактивации инфекционных агентов или репарации тканей. Однако при постоянной активации микроглии, вследствие постоянной стимуляции или нарушения механизмов разрешения воспаления, может возникнуть хроническое воспаление, усиливающее патологические изменения в ЦНС (Glass et al., 2010), поскольку, многие провоспалительные агенты являются нейротоксичными (Hanisch, 2002; Glass et al., 2010). Важно отметить, что активация Toll-подобных рецепторов на разных стадиях заболевания может привести к различным результатам. Активация рецепторов на ранних стадиях заболевания может снизить накопление бета амилоида. Однако, при прогрессировании болезни, активация Toll-подобных рецепторов, наиболее вероятно, будет способствовать хроническому нейровоспалению и нейротоксичности (Arroyo et al., 2011).

ИНФЕКЦИИ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ

Инфекционные заболевания, поражающие центральную нервную систему, могут играть значительную роль в индукции нейродегенеративных заболеваний (Bowery et al., 1992; Mattson, 2004; Zambrano et al., 2008; Miklossy, 2011; Hill et al., 2014). Специфические бактериальные лиганды, а также бактериальная и вирусная ДНК и РНК способны увеличивать экспрессию провоспалительных молекул, которые активируют врожденные и адаптивные компоненты иммунной системы. Постоянная инфекция приводит к хрониче-

скому воспалению, разрушению нейронов и отложению Аβ. Было показано, что Аβ представляет собой порообразующий (Di Scala et al., 2016) антимикробный нейротоксин/пептид (Soscia et al., 2010), который может образовываться в ответ на микробную инвазию (Soscia et al., 2010; Miklossy, 2011). Липополисахариды стимулируют бета амилоидоз (Dasari et al., 2011; Asti, Gioglio, 2014), что может свидетельствовать об участии микробиоты в патогенезе болезни Альцгеймера (Dasari et al., 2011; Asti, Gioglio, 2014). Следует отметить, что долгосрочные последствия воздействия различных инфекций на макроорганизм зависят от иммунного статуса, сопутствующих сердечно-сосудистых и других заболеваний, фармакологического лечения, от генетики организма. Например, мутации в генах пресенилинов, полипроптеинов E увеличивают риски болезни Альцгеймера (Licastro et al., 2007; Prusiner, 2013).

В крови больных с болезнью Альцгеймера было показано увеличение количества протеинов грибов и дрожжей, а также их фрагментов, что может свидетельствовать о том, что хронические грибковые инфекции могут быть связаны с повышенным риском болезни Альцгеймера (Prusiner, 2013; Alonso et al., 2014; Asti, Gioglio, 2014; Heintz, Mair, 2014). Следующие примеры могут продемонстрировать возможную связь патогенной микробиоты с заболеваниями ЦНС.

Герпес. Значительное количество данных указывает на то, что нейротрофический вирус герпеса-1 (ВПГ-1 или HSV-1), способный длительно персистировать в нервных тканях, может быть ассоциирован с болезнью Альцгеймера (Letenneur et al., 2008; Álvarez et al., 2012; Ball et al., 2013; Agostini et al., 2014; Hill, Lukiw, 2014; Mancuso et al., 2014). Однако конкретные механизмы этой связи только начинают изучаться (Hill, Lukiw, 2014; Hill et al., 2014). ВПГ-1 заражает ЦНС и, также как цитомегаловирус вызывает латентную инфекцию, которая многократно реактивируется (Letenneur et al., 2008; Álvarez et al., 2012). Активация эндогенного вируса герпеса и других нейротропных вирусов, а также, прионов, тесно связана с неврологическими стрессами, стимулирующими амилоидоз, воспалительную нейродегенерацию, прогрессирование когнитивных нарушений, что, в свою очередь, может способствовать предрасположенности и/или раннему развитию шизофрении и болезни Альцгеймера (Hill et al., 2009; Ball et al., 2013; Manuelidis 2013). Было обнаружено, что ВПГ-1 стимулирует накопление бета амилоида, ассоциированного с болезнью Альцгеймера (Wozniak et al., 2011; Santana

et al., 2012). Тау-патология и нейродегенерация могут быть непосредственно связаны с инфекцией HSV-1. В культуре нервных клеток мыши, инфицированных HSV-1, наблюдалась аномальная динамика микротрубочек, тау гиперфосфорилирование и значительное повреждение нейритов, в конечном итоге приводящее к апоптозу (Zambraño et al., 2008). Подобная таупатия наблюдалась также в культуре клеток нейробластомы человека, инфицированных HSV-1 (Álvarez et al., 2012). Накопление Аβ и фосфорилирование тау протеина индуцируется в нейронах после воздействия вируса герпеса (HSV-1) как *in vitro*, так и *in vivo* (Letenneur et al., 2008; Miklossy, 2011; Wozniak et al., 2011; Santana et al., 2012).

Прионы. Заболевание прионами может происходить в случае прямого заражения, наследственной передачи, а также спорадически. Прионные заболевания, в конечном итоге, являются фатальными неврологическими расстройствами, весьма сходными с болезнью Альцгеймера (Manuelidis, 2013; Prusiner, 2013). Прионы, также как и бета-амилоид вызывают расстройство синаптической передачи и амилоидогенез (Manuelidis, 2013; Prusiner, 2013; Chen et al., 2014; Hernandez-Rapp et al., 2014). Белки, аналогичные прионам млекопитающих были найдены у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* (Allen et al., 2005), а также у некоторых грибов *Podospora anserina*. Передача таких белков млекопитающим в виде прионов нуждается в очень тщательной проверке, особенно в свете того, что *Saccharomyces cerevisiae* активно используется в пищевой промышленности.

***Chlamydomydia pneumoniae*.** Внутриклеточные и внеклеточные антигены *Chlamydomydia pneumoniae* наблюдали у больных болезнью Альцгеймера в височных и лобных долях мозга. Причем, хламидии, амилоидные отложения и нейрофибриллярные клубки присутствовали в одних и тех же областях мозга, в тесном контакте друг с другом (Hammond et al., 2010). После ингаляции *C. pneumoniae* у мышей наблюдались отложения бета-амилоида (Miklossy, 2011). Следует отметить, что пневмония является частым осложнением при болезни Альцгеймера (Manabe et al., 2016) и значительно увеличивает смертность таких больных (Foley et al., 2015).

Toxoplasma gondii является внутриклеточным паразитом, который может вызвать энцефалит и неврологическую дисфункцию, вызывая хронические воспалительные реакции в головном мозге и центральной нервной системе. Обонятельная дисфункция, наблюдаемая при болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе и шизофрении часто

связана со значительным повышением уровня иммуноглобулина G (антител) к *Toxoplasma gondii* (Prandota, 2014).

Гепатит С может значительно увеличивать риск болезни Альцгеймера, особенно у пожилых людей (Chiu et al., 2013).

ВИЧ. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), который вызывает синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), поражает иммунную систему человека и в первую очередь мукозальную иммунную систему (Sobol, 2017a). У ВИЧ больных начинается прогрессирующее увеличение проницаемости ЖКТ и гематоэнцефалического барьера (Sobol, 2017a). Следствием является хроническое воспаление, не поддающееся лечению антивирусными препаратами (Sobol, 2017a). На фоне снижения иммунитета появляются оппортунистические инфекции, которые могут поражать различные органы. Вовремя начатая антиретровирусная терапия, позволяет подавить значительное прогрессирование оппортунистических инфекций.

ЦНС является потенциальным резервуаром ВИЧ даже у больных принимающих противовирусную терапию. ВИЧ-1 быстро распространяется в мозговой ткани при инфекции. Различные типы макрофагов, моноциты и долгоживущие клетки мозга, такие как микроглия и астроциты являются мишенью ВИЧ-инфекции в головном мозге и центральной нервной системе (Churchill et al., 2009; Smith et al., 2012). Причем, астроциты, обеспечивающие латентность ВИЧ инфекции, по-видимому, не поддаются противовирусному лечению (Brew et al., 2015). Репликация ВИЧ продолжается в ЦНС на фоне приема эффективных противовирусных препаратов, независимо от репликации вируса в крови, что предполагает автономную эволюцию вируса в ЦНС (Harrington et al., 2009). Антиретровирусная терапия не очень эффективна против ВИЧ-индуцированного воспаления в ЦНС (Suh et al., 2014). ВИЧ-1 Tat – вирусный белок – способствует высвобождению глутамата, воспалительных цитокинов, хемокинов и активных форм кислорода из глиальных клеток и нейронов, а также влияет на ответы клеток, вызванные действием NMDA в нейронах гиппокампа (Krogh et al., 2015). Факторы, высвобождаемые из зараженных глиальных клеток, могут прямо или косвенно вызывать повреждение ЦНС. Гибель нейронов может быть также вызвана глутаматной эксайтотоксичностью и факторами индуцирующими апоптоз (Kramer-Hämmerle et al., 2005). Многие из регулирующих функций астроцитов (синаптогенез и нейрогенез, регуляция нейро-

трансмиссиверов) нарушаются при ВИЧ инфекции (Brew et al., 2015). Вирусная ДНК в астроцитах может быть ассоциирована с патогенезом ВИЧ-ассоциированной деменции (Churchill et al., 2009; Brew et al., 2015; Dickens A.M. et al., 2017). ВИЧ инфицирует макрофаги, включая микроглию и астроциты и, как правило, находится в этих клетках в латентном состоянии. В большинстве случаев астроциты не продуцируют инфекционные вирионы, но они продуцируют неструктурные регуляторные белки Nef, Rev и Tat, которые, токсичны для нейронов в культуре (Sabatier et al., 1991). Недавно были представлены доказательства прогрессирующего повреждения мозга белком Tat при его длительной экспрессии (Dickens et al., 2017). Даже незначительная экспрессия Tat в головном мозге может привести к экспрессии провоспалительных цитокинов, хронической активации глии и структурным повреждениям мозга, включая повреждение синапсов и уменьшение объема мозговой ткани (Dickens et al., 2017). Эти результаты показывают, что современная схема лечения противовирусными препаратами, возможно, недостаточна для защиты мозга от негативного влияния неструктурных белков ВИЧ, которые продолжают экспрессироваться в мозговой ткани, несмотря на подавление вируса в крови (Dickens et al., 2017).

ВИЧ-1 может вызывать серьезные неврологические заболевания, включая нейродегенерацию (Heaton et al., 2010). ВИЧ-инфицированные пациенты имеют повышенный риск развития болезни Альцгеймера (Xu, Ikezu, 2009) и Паркинсона (Moullignier et al., 2015). Амилоидоз и ВИЧ-инфекция могут способствовать развитию друг друга (González-Scarano, Martín-García, 2005; Wiedera et al., 2014). Гистопатологические исследования образцов мозговой ткани ВИЧ-инфицированных больных демонстрировали атрофию нейритов и потерю нейронов в тех областях мозга, в которых наблюдалась нейропатология при болезни Альцгеймера (Borjabad, Volsky, 2012; Wiedera et al., 2014).

Helicobacter pylori. Возбудитель язвы желудка, *Helicobacter pylori*, также может быть связан с болезнью Альцгеймера (Kountouras et al., 2006; Kountouras et al., 2010), поскольку в сыворотке крови больных было обнаружено повышенное количество специфических антител IgG/IgA к *Helicobacter pylori* (Malaguarnera et al., 2004; Kountouras et al., 2010). Внутривенное введение фильтрата *H. pylori* индуцировало когнитивные нарушения у крыс, при этом снижалось образование дендритных шипиков в гиппокампе (Wang et al., 2014). Инъекция фильтрата *H. pylori* значительно увеличивала количество бета амилоида

(Aβ₄₂) как в гиппокампе, так и в коре головного мозга, в отличие от инъекции фильтрата другого вида кишечных бактерий, *Escherichia coli*, которые не оказывали никакого влияния на когнитивные функции у крыс и продукцию бета амилоида (Wang et al., 2014). Лечебная терапия против *H. pylori* оказывает благоприятное воздействие на пациентов с болезнью Альцгеймера с хеликобактерной инфекцией (Malaguarnera et al., 2004). Несмотря на то, что все эти исследования основаны на клинических наблюдениях, до сих пор прямых доказательств участия *H. pylori* в патогенезе болезни Альцгеймера не представлено.

Болезнь Паркинсона может быть также ассоциирована с инфекцией *Helicobacter pylori*. Распространенность данной инфекции высока среди пациентов с болезнью Паркинсона и может вызывать моторные нарушения, препятствуя абсорбции леводопы, основного препарата для лечения болезни Паркинсона (Holmqvist et al., 2014). Помимо этого, чрезмерный рост кишечной микробиоты (small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)) в тонком кишечнике может быть ассоциирован с болезнью Паркинсона, почти четверть пациентов с болезнью Паркинсона имеют SIBO (Parashar, Udayabanu, 2017). В свою очередь, нормализация состава микробиоты может приводить к улучшению двигательных функций при болезни Паркинсона (Sampson et al., 2016).

Spirochaetales. Хроническая инфекция, вызываемая спирохетой может вызывать медленно прогрессирующую деменцию, атрофию коры и отложение амилоида. Существует значительная связь между болезнью Альцгеймера и различными видами спирохет, вызывающих сифилис, болезнь Лайма и др. (Miklossy, 2011).

НАРУШЕНИЕ БАРЬЕРНЫХ ФУНКЦИЙ ЖКТ И ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА

ЦНС человека постоянно подвергается воздействию собственной микробиоты, а также микроорганизмов внешней среды, включая как симбиотические микроорганизмы, так и патобионты с патогенами. Это могут быть различные типы бактерий, вирусов, грибов, а также прионные белки. Возможно, вся эта микробная нагрузка участвует в патогенезе болезни Альцгеймера (Hill et al., 2014), постепенно воздействуя как на естественные барьеры ЖКТ и гематоэнцефалический, так и на клетки иммунной и нервной систем. Следует отметить, что с возрастом увеличивается проницаемость как ЖКТ, так и гематоэнцефалического барьера (Brenner, 2013; Montagne et al., 2015; Welling et al., 2015). В результате ЦНС подвергается боль-

шему риску воздействия нейротоксинов и токсичных метаболитов, продуцируемых микробиотой ЖКТ (Brenner, 2013; Welling et al., 2015). Транспорт токсичных продуктов микробиоты через ослабленные защитные барьеры (гематоэнцефалического и слизистых ЖКТ) может иметь критическое значение при нейродегенеративных заболеваниях (Montagne et al., 2015; van de Haar et al., 2016; Varatharaj, Galea, 2017). Следует отметить, что непатогенная микробиота ЖКТ может уменьшать проницаемость гематоэнцефалического барьера, способствуя его целостности (Braniste et al., 2014).

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА И МИКРОБИОТА

Известно, что у больных болезнью Паркинсона наблюдаются воспалительные реакции в кишечнике (Devos et al., 2013) и нарушения нормальной функции ЖКТ, такие как констипация, дисфагия, тошнота, гастропарез и т.п., которые часто задолго предшествуют наступлению моторных симптомов нейродегенеративного заболевания (Braak et al., 2003; Kim, Sung, 2015). Существует гипотеза Браака, согласно которой аномальное накопление альфа-синуклеина (маркерного белка, синтезируемого при болезни Паркинсона) инициируется в кишечнике и далее, возможно, распространяется через блуждающий нерв в мозг (Del Tredici, Braak, 2008). Это предположение подтверждают патофизиологические данные — включения альфа-синуклеина наблюдаются уже на ранней стадии в ЭНС, а также в языкоглоточном и блуждающем нервах (Braak et al., 2003). Было показано, что инъекция альфа-синуклеина, выделенного из мозговой ткани больных болезнью Паркинсона, непосредственно в кишечник здоровых грызунов является достаточной для развития синуклеопатии в блуждающем нерве и стволе мозга (Holmqvist et al., 2014). При этом альфа-синуклеин перемещается посредством быстрого и медленного аксонального транспорта (Holmqvist et al., 2014). Недавно на стерильных генетически модифицированных мышах, с искусственно воспроизведенной болезнью Паркинсона (с повышенной экспрессией альфа-синуклеина) было продемонстрировано, что микробиота может стимулировать синуклеопатию, нейровоспаление и характерную двигательную дисфункцию, которая изучалась в ходе выполнения различных двигательных тестов (Sampson et al., 2016). Также были идентифицированы микробные метаболиты (короткоцепочечные жирные кислоты), которые могут участвовать в развитии болезни Паркинсона (Sampson et al., 2016). Более того, перенос микробиоты, взятой от людей с бо-

лезнью Паркинсона, вызывал значительную моторную дисфункцию у стерильных генетически модифицированных мышей (Sampson et al., 2016). Было предположено, что кишечная микробиота может играть значительную роль в патогенезе болезни Паркинсона (Sampson et al., 2016).

Помимо самих микроорганизмов негативное влияние на ЦНС могут оказывать и продукты их метаболизма, а также фрагменты клеток. Например, эпиксомуцин, природный ингибитор протеасом (клеточных комплексов, которые вовлечены в деградацию убиквитинированных белков), является токсином, продуцируемым актиномицетами. Шестикратная инъекция эпиксомуцина в течение 2 недель крысам приводила к последующему развитию симптомов, характерных для болезни Паркинсона (тремор, брадикения и др.). Причем, наблюдалась допаминэргическая нейродегенерация в области *substantia nigra pars compacta* с явлениями апоптоза нейронов и нейровоспалением. В области нейродегенерации, в некоторых оставшихся нейронах присутствовали интрацитоплазматические включения α -синуклеина/убиквитина, напоминающие тельца Леви (McNaught et al., 2004). Таким образом, эпиксомуцин является допаминэргическим нейротоксином, способным вызвать нейродегенерацию, сходную с болезнью Паркинсона.

Липополисахариды (ЛПС), эндотоксины из грамотрицательных бактерий, также могут участвовать в патологии болезни Паркинсона (Liu, Bing, 2011). ЛПС проникают в кровь, поскольку, у пациентов с болезнью Паркинсона повышена проницаемость ЖКТ. Далее, ЛПС, проникая в мозг, вызывают воспалительные процессы в глияльных клетках, которые, в свою очередь, высвобождают нейротоксические факторы, стимулирующие микроглиозис и другие нейродегенеративные процессы (Liu, Bing, 2011).

Существуют эпидемиологические доказательства, что пестициды провоцируют развитие болезни Паркинсона (Ritz et al., 2016), при этом некоторые пестициды могут оказывать влияние на состав микробиоты (Gao et al., 2017). Таким образом, под воздействием внешних/внутренних факторов микробиота человека может претерпевать изменения, меняется соотношение симбионты/патогены. Меняется проницаемость кишечного и гематоэнцефалического барьеров. Метаболиты, вырабатываемые измененной микробиотой, могут попасть в кровоток и, возможно, в ЦНС, тем самым нарушая ее функционирование.

АУТИЗМ И МИКРОБИОТА

Недавно было предположено существование связи между аутизмом и микробиотой (Frye et al., 2015). Возможно, при аутизме может быть увеличено количество нейротоксин-продуцирующих бактерий. Дети с симптомами аутизма имеют также повышенные концентрации короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике, особенно пропионата. Эта особенность, по-видимому, обусловлена аномально высокой активностью *Clostridia* и присутствием бактерий *Sutterella wadsworthensis*, наличие которой типично для людей с симптомами аутизма (Frye et al., 2015; Oleskin, Shenderov, 2016). Интрацеребровентрикулярная (в желудочки мозга) инъекция пропионата у взрослых крыс приводила к поведенческим, биохимическим, электрофизиологическим и невропатологическим эффектам, подобным тем, которые наблюдались при аутизме (MacFabe et al., 2007, 2011). Пропионат также может негативно влиять на биоэнергетику митохондрий (Frye et al., 2015). Метаболиты и антигены микроорганизмов, входящих в состав кишечной микробиоты могут негативно влиять на митохондриальную функцию (Frye et al., 2015). Наоборот, дисфункция митохондрий может негативно влиять на функцию ЖКТ (Frye et al., 2015).

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Медики и исследователи из Гарварда (США) обнаружили, что у больных рассеянным склерозом по сравнению со здоровыми людьми наблюдается изменение состава микробиоты, что, в свою очередь, коррелирует с изменением активности генов, играющих определенную роль в развитии иммунного ответа (Jangi et al., 2016).

В другом исследовании авторы проводили анализ микробиоты в тканях головного мозга пациентов с рассеянным склерозом, полученные при аутопсии. Результаты сравнивали с образцами тканей головного мозга людей без рассеянного склероза (Branton et al., 2016). 16S рРНК секвенирование показало, что протеобактерии (грамотрицательные) являются доминирующим типом бактерий в белом веществе головного мозга у больных рассеянным склерозом и они доминируют при прогрессировании заболевания. При этом наблюдалось усиление экспрессии генов воспалительного иммунного ответа (Branton et al., 2016). Помимо этого, было обнаружено, что пептидогликан — важный компонент клеточной стенки бактерий — может быть ассоциирован с воспалительной демиелинизацией. Авторы также делают вывод,

что в основе заболевания рассеянным склерозом может лежать дисбиоз (Branton et al., 2016).

Используя 16S рРНК секвенирование, было обнаружено, что у больных рассеянным склерозом было повышено процентное содержание *Methanobrevibacter*, основной метанообразующей Archaea в кишечнике человека, и *Akkermansia*, а понижено содержание *Butyricimonas* (Jangi et al., 2016). Все эти изменения в составе микробиоты коррелируют с изменениями в экспрессии генов, участвующих в созревании клеток иммунной системы. При анализе выдыхаемого воздуха, у больных рассеянным склерозом уровень метана оказался выше, чем у здоровых людей, из-за повышения количества *Methanobrevibacter* (Jangi et al., 2016). Бактерии, идентифицированные в данном исследовании, и находящиеся в увеличенном количестве у больных рассеянным склерозом, вызывают разные воспалительные реакции и могут быть ассоциированы с аутоиммунными нарушениями. Например, *Methanobrevibacter* участвует в воспалительных реакциях кишечника и при астме (Verma et al., 2010).

Исследователи из института нейробиологии Макса Планка (Германия) также полагают, что в развитии рассеянного склероза большую роль играет кишечная микробиота. Используя модель рассеянного склероза на мышах (трансгенные мыши SJL/J), было показано, что у таких мышей, выращенных в безмикробной среде, развития болезни не происходило, в то время как введение комменсальной микробиоты в кишечник приводило к спонтанному развитию аутоиммунного энцефаломиелита (Berer et al., 2011). Индигенная (собственная) микробиота стимулировала активность Т- и В-лимфоцитов, которые начинали атаковать миелиновые оболочки головного мозга, приводя в результате к аутоиммунному разрушению миелиновой оболочки нейронов. Было высказано предположение, что аналогичные процессы могут происходить у людей с соответствующей генетической предрасположенностью к рассеянному склерозу (Berer et al., 2011).

Данные исследования позволяют лучше понять, как кишечная микробиота может влиять на иммунную систему, а через нее на физиологические процессы, происходящие в ЦНС. В настоящий момент неясно, является ли изменение состава микробиоты следствием заболевания рассеянным склерозом или изменение состава микробиоты стимулирует развитие рассеянного склероза. Однако можно предположить, что целенаправленная нормализация кишечной микробиоты может способствовать снижению по-

следствий рассеянного склероза, а возможно, и его лечению.

ПОТЕНЦИАЛ ПРОБИОТИЧЕСКИХ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ

В настоящее время идут исследования в отношении применения пробиотиков и питательных продуктов для профилактики и возможного лечения заболеваний ЦНС, которые могут нормализовать нейроэндокринные, нейроиммунные и гуморальные механизмы (Bhattacharjee, Lukiw, 2013). Действие пробиотических микроорганизмов весьма разнообразно и может проявляться в следующем, пробиотики: 1) положительно модулируют иммунный ответ организма при инфекционных заболеваниях, 2) участвуют в синтезе ряда жизненно важных витаминов, особенно витаминов группы В и К, 3) синтезируют важные метаболиты для организма-хозяина, 4) участвуют в ферментации сложных углеводов, 5) конкурируют и проявляют антагонистическую активность в отношении патогенных микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте, 6) могут нейтрализовать канцерогены в ЖКТ, 7) прием пробиотиков и продуктов их метаболизма улучшает состояние и барьерную функцию ЖКТ. Пробиотики могут с успехом применяться в нейрорастроэнтерологии (Saulnier et al., 2013). Существуют данные о влиянии пробиотиков и различных пищевых ингредиентов на развитие заболевания рассеянного склероза (von Geldern, Mowry, 2012), на когнитивные процессы (Camfield et al., 2011), а также на психические расстройства, включая беспокойство, аутизм, депрессию и шизофрению (Bravo et al., 2011; Bhattacharjee, Lukiw, 2013; Douglas-Escobar et al., 2013). Тем не менее, в недавних экспериментах, в которых участвовали здоровые мужчины добровольцы, прием пробиотиков не влиял на стресс-индуцируемые воспалительные реакции и когнитивные функции участников (Kelly et al., 2017).

Для усиления терапевтического эффекта ферментированных пробиотических продуктов нами был создан новый пробиотический продукт (ПП) с повышенным содержанием метаболитов пробиотических бактерий (Sobol, Sobol, 2005; Sobol, 2017b). ПП, стимулируя механизмы внутриклеточной сигнализации в различных клетках, увеличивает вход депо-управляемого кальция и обладает способностью высвобождать внутриклеточный кальций, даже в условиях истощения запасов последнего высокими концентрациями тапсигаргина (Соболь и др., 2013; Sobol, 2017b).

ПП значительно стимулировал депо-зависимый вход Ca^{2+} в клетках РС-12 со шведской двойной мутацией (K670M/N671L), которая, как известно, приводит к увеличению общей продукции Аβ. Вход Ca^{2+} в нервных клетках, наблюдаемый при аппликации ПП (Соболь, Белостоцкая, 2015) происходил не через потенциал-зависимые каналы, через которые входит Ca^{2+} при активации микрोगлии прионами и бета-амилоидом (Silei et al., 1999). Более того, при стимуляции ПП нервной ткани спинного мозга мы не наблюдали явления экзайтотоксичности, вероятно, из-за появления механизмов десенситизации нейронов.

Известно, что при болезни Альцгеймера наблюдается нарушение Ca^{2+} сигнализации в нервных клетках, причем изменения в гомеостазе Ca^{2+} в клетке происходят намного раньше, чем появляются гистологические изменения, связанные с болезнью Альцгеймера (Bojarski et al., 2008). Снижается депо-управляемый вход кальция в нейроны (Putney, 2000; Laferla, 2002; Gibson, Thakkar, 2017), который, по-видимому, необходим для поддержания стабильности синаптической передачи (Zhang et al., 2016). Наблюдается увеличение концентрации ионов Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме нервных клеток, вызванное мутациями в белках-пресенилинах и/или патологическими изменениями связанными со старением клеток (Laferla, 2002; Gibson, Thakkar, 2017). Эти изменения в кальциевой сигнализации происходят на начальных этапах болезни и могут быть вовлечены в процессы нарушения/потери синаптических связей и, возможно, нарушения нейропластичности мозга. При прогрессировании болезни олигомеры бета амилоида также вызывают внутриклеточную дисрегуляцию кальция, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (Yu et al., 2009), что приводит к дисфункции митохондрий (высвобождению цитохрома С, набуханию митохондрий) и, в конечном итоге, к апоптозу (Kim et al., 2002). Дисрегуляция $[\text{Ca}^{2+}]_i$ и порообразование (Di Scala et al., 2016) могут лежать в основе механизма нейротоксичности бета амилоида (Mattson et al., 1992; Laferla, 2002). Поскольку, увеличение поступления депо-зависимого Ca^{2+} значительно уменьшает образование бета-амилоида (Dreses-Werringloer et al., 2008), не исключено, что применение ПП может привести к снижению образования амилоида и нормализации кальциевого гомеостаза.

ПП также стимулирует базальное дыхание и вызывает легкое разобщение электронного транспорта и окислительного фосфорилирования в митохондриях сердца крысы (Соболь и др., 2013), тем са-

мым снижая уровень активных форм кислорода, что ведет к уменьшению окислительного стресса, сопровождающего многие нейродегенеративные заболевания.

Рост нейритов является критическим событием в развитии нейронов, формировании и ремоделировании синапсов, в реакциях на повреждение и регенерацию. Изменения в нейрогенезе гиппокампа могут рассматриваться как неотъемлемая часть болезни Альцгеймера (Maruszak et al., 2014; Oh et al., 2015). Ранее было продемонстрировано, что ПП стимулирует нейритогенез и индуцирует дифференцировку клеток феохромоцитомы (PC-12) в нейроноподобные клетки (Sobol et al., 2005). Не исключено, что ПП может оказывать благоприятное влияние на нейрогенез.

ПП стимулирует перистальтику толстого кишечника (Sobol, 2017b), нарушение которой наблюдается в пожилом возрасте и при болезни Паркинсона, причем задолго до наступления моторных симптомов нейродегенеративного заболевания (Kim, Sung, 2015). ПП обладает также антигенотоксичным действием (Sobol, 2015). Поэтому, профилактический, ректальный способ введения ПП непосредственно в толстый кишечник для улучшения перистальтики кишечника и снижения токсического действия каловых масс весьма показан, как для пожилых людей, так и для больных нейродегенеративными заболеваниями, особенно болезнью Паркинсона.

Как отмечалось выше, пневмония является частым осложнением при болезни Альцгеймера (Manabe et al., 2016) и значительно увеличивает смертность таких больных (Foley et al., 2015). Следует отметить, что с возрастом увеличивается общая патогенная нагрузка на организм, снижается иммунная защита, что увеличивает риски развития нейродегенеративных заболеваний. ПП обладает значительным противомикробным действием и эффективен против широкого круга патогенов (Sobol 2017b). Одновременно с подавлением патогенных микроорганизмов ПП стимулирует иммунитет и рост симбиотической микробиоты (Sobol 2017a, 2017b). Таким образом, ПП обладает комплексным действием на организм и его можно рассматривать как пищевой продукт, обладающий потенциалом для профилактики и облегчения симптомов нейродегенеративных и сопутствующих заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выяснение вопросов участия микробиоты, имеющей отношение к увеличению интенсивно-

сти воспалительных процессов, к неправильной укладке белков, амилоидозу, синуклеопатии и сопутствующим нейродегенеративным заболеваниям составляет предмет дальнейших исследований. Становится понятным, что процессы развития нейродегенеративных заболеваний являются комплексными, поскольку, в этих процессах участвует иммунная система, контакт с патогенными и симбионтными микроорганизмами в пре- и постнатальном периодах, генетические особенности индивидуума, различные стрессы, качество внутренней и внешней среды (наличие гербицидов, ксенобиотиков, антибиотиков и т.п.), фармакологическое лечение и сопутствующие заболевания. Нарушение функций ЖКТ может задолго предшествовать нейродегенеративным процессам и быть обусловлено влиянием центральной и/или энтеральной нервной системы, а также быть побочным эффектом приема фармакологических препаратов. Ранняя диагностика, выявление, контроль и лечение негативных симптомов ЖКТ, включая нормализацию микробиоты, может привести к значительному улучшению качества жизни пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.

Автор выражает глубокую благодарность д. б. н. И.В. Шемаровой за ряд ценных замечаний и дополнений.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФАНО России (тема № АААА-А18-118012290142-9).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Волошко Л.Н., Пиневиц А.В. Разнообразие токсинов цианобактерий // Астраханский вестник экологического образования. 2014. Т. 1. № 27. С. 68–80.
- Олескин А.В., Эль-Регистан Г.И., Шендеров Б.А. Межмикробные химические взаимодействия и диалог микробиота – хозяин: роль нейромедиаторов // Микробиология. 2016. Т. 85. № 1. С. 3–25.
- Соболь К.В. Микробиота и сердечно-сосудистая система в норме и при патологии. Lambert Academic Publishing. 2014. 124 с.
- Соболь К.В., Белостоцкая Г.Б. Ферментированный продукт лактобактерий индуцирует изменение динамики внутриклеточного кальция в нейронах головного мозга крысы // Биол. мембраны. 2015. Т. 32. № 5–6. С. 399–408.
- Соболь К.В., Коротков С.М., Белостоцкая Г.Б., Нестеров В.П. Влияние пробиотического продукта на энергетику митохондрий и динамику кальциевого сигнала в клетках сердечно-сосудистой системы // Биол. мембраны. 2013. Т. 30. № 1. С. 21–29.

- Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. Санкт-Петербург: СпецЛит., 2006. 589 с.
- Agostini S., Clerici M., Mancuso R. How plausible is a link between HSV-1 and AD? // *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2014. V. 12. P. 275–278. doi 10.1586/14787210.2014.887442
- Albenberg L.G., Wu G.D. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease // *Gastroenterology*. 2014. V. 146. № 6. P. 1564–1572. doi 10.1053/j.gastro.2014.01.058
- Allen K.D., Wegrzyn R.D., Chernova T.A. et al. Hsp70 chaperones as modulators of prion life cycle: novel effects of Ssa and Ssb on the *Saccharomyces cerevisiae* prion [PSI+] // *Genetics*. 2005. V. 169. № 3. P. 1227–1242.
- Alonso R., Pisa D., Marina A.I. et al. Fungal infection in patients with Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* 2014. V. 41. P. 301–311. doi 10.3233/JAD-132681
- Álvarez G., Aldudo J., Alonso M. et al. Herpes simplex virus type 1 induces nuclear accumulation of hyperphosphorylated tau in neuronal cells // *J. Neurosci. Res.* 2012. V. 90. № 5. P. 1020–1029.
- Arroyo D.S., Soria J.A., Gaviglio E.A. et al. Toll-like receptors are key players in neurodegeneration // *Int. Immunopharmacol.* 2011. V. 11. № 10. P. 1415–1421. doi 10.1016/j.intimp.2011.05.006
- Asti A., Gioglio L. Can a bacterial endotoxin be a key factor in the kinetics of amyloid fibril formation? // *J. Alzheimers Dis.* 2014. V. 39. № 1. P. 169–179. doi 10.3233/JAD-131394
- Aziz Q., Doré J., Emmanuel A., Guarnier F., Quigley E.M. Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions // *Neurogastroenterol. Motil.* 2013. V. 25. P. 4–15. doi 10.1111/nmo.12046
- Backhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L. et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine // *Science*. 2005. V. 307. P. 1915–1920. doi 10.1126/science.1104816
- Ball M.J., Lukiw W.J., Kammerman E.M., Hill J.M. Intracerebral propagation of Alzheimer's disease: strengthening evidence of a herpes simplex virus etiology // *Alzheimers Dement.* 2013. V. 9. P. 169–175. doi 10.1016/j.jalz.2012.07.005
- Barajon I., Serrao G., Arnaboldi F. et al. Toll-like receptors 3, 4, and 7 are expressed in the enteric nervous system and dorsal root ganglia // *J. Histochem. Cytochem.* 2009. V. 57. № 11. P. 1013–1023. doi 10.1369/jhc.2009.953539
- Barrett E., Ross R.P., O'Toole P.W. et al. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine // *J. Appl. Microbiol.* 2012. V. 113. P. 411–417. doi 10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x
- Berer K., Mues M., Koutrolos M. et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination // *Nature*. 2011. V. 479. № 7374. P. 538–541. doi 10.1038/nature10554
- Bhattacharjee S., Lukiw W.J. Alzheimer's disease and the microbiome // *Front. Cell Neurosci.* 2013. V. 7. P. 153. doi 10.3389/fncel.2013.00153
- Bojarski L., Herms J., Kuznicki J. Calcium dysregulation in Alzheimer's disease // *Neurochem. Int.* 2008. V. 52. № 4–5. P. 621–633.
- Borjabad A., Volsky D.J. Common transcriptional signatures in brain from patients with HIV-associated neurocognitive disorders, Alzheimer's, and multiple sclerosis // *J. Neuroimmune. Pharmacol.* 2012. V. 7. P. 914–926. doi 10.1007/s11481-012-9409-5
- Bowery N.G., Bagetta G., Nistico G. Intrahippocampal tetanus toxin produces generalized convulsions and neurodegeneration in rats: Antagonism by NMDA receptor blockers // *Epilepsy. Res. Suppl.* 1992. V. 9. P. 249–256.
- Bowma C.C., Rasley A., Tranguch S.L., Marriott I. Cultured astrocytes express toll-like receptors for bacterial products // *Glia*. 2003. V. 43. P. 281–291.
- Braak H., Rüb U., Gai W.P., Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen // *J. Neural Transm. (Vienna)*. 2003. V. 110. № 5. P. 517–536.
- Braniste V., Al-Asmakh M., Kowal C. et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice // *Sci. Transl. Med.* 2014. V. 6. P. 263ra158.
- Branton W.G., Lu J.Q., Surette M.G. et al. Brain microbiota disruption within inflammatory demyelinating lesions in multiple sclerosis // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 37344. doi 10.1038/srep37344
- Brenner S.R. Blue-green algae or cyanobacteria in the intestinal microflora may produce neurotoxins such as Beta-N-Methylamino-L-Alanine (BMAA) which may be related to development of amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and Parkinsons-Dementia-Complex in humans and Equine Motor Neuron Disease in horses // *Med. Hypotheses*. 2013. V. 80. P. 103–108. doi 10.1016/j.mehy.2012.10.010
- Bradley W.G., Mash D.C. Beyond Guam: the cyanobacteria/BMAA hypothesis of the cause of ALS and other neurodegenerative diseases // *Amyotroph. Lateral Scler.* 2009. V. 10 Suppl. 2. P. 7–20. doi 10.3109/17482960903286009
- Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V. et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. V. 108. № 38. P. 16050–16055. doi 10.1073/pnas.1102999108
- Bravo J.A., Julio-Pieper M., Forsythe P. et al. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2012. V. 12. № 6. P. 667–672. doi 10.1016/j.coph.2012.09.010
- Brew B.J., Robertson K., Wright E.J. HIV eradication symposium: will the brain be left behind? // *J. Neurovirol.* 2015. V. 21. № 3. P. 322–334. http://dx.doi.org/10.1007/s13365-015-0322-6.
- Camfield D.A., Owen L., Scholey A.B. et al. Dairy constituents and neurocognitive health in ageing // *Br. J. Nutr.* 2011. V. 106. P. 159–174. doi 10.1017/S0007114511000158
- Carlino D., DeVanna M., Tongiorgi E. Is altered BDNF biosynthesis a general feature in patients with cognitive dysfunction? // *Neuroscientist*. 2013. V. 19. P. 345–353. doi 10.1177/1073858412469444

- Carter C.J.* Alzheimer's disease: a pathogenetic autoimmune disorder caused by herpes simplex in a gene-dependent manner // *Int. J. Alzheimers Dis.* 2010. 140539. doi 10.4061/2010/140539
- Carty M., Bowie A.G.* Evaluating the role of Toll-like receptors in diseases of the central nervous system // *Biochem. Pharmacol.* 2011. V. 81. № 7. P. 825–837. doi 10.1016/j.bcp.2011.01.003
- Chen B., Soto C., Morales R.* Peripherally administrated prions reach the brain at sub-infectious quantities // *FEBS Lett.* 2014. V. 588. P. 795–800. doi 10.1016/j.febslet.2014.01.038
- Chiu A.S., Gehringer M.M., Braidy N.* Gliotoxicity of the cyanotoxin, β -methyl-amino-L-alanine (BMAA) // *Sci. Rep.* 2013. V. 3. P. 1482. doi 10.1038/srep01482
- Cho I., Blaser M.J.* The human microbiome: at the interface of health and disease // *Nat. Rev. Genet.* 2012. V. 13. P. 260–270. doi 10.1038/nrg3182
- Chiu W.C., Tsan Y.T., Tsai S.L. et al.* Hepatitis C viral infection and the risk of dementia // *Eur. J. Neurol.* 2013. V. 21. № 8. P. 1068–e59. doi 10.1111/ene.12317
- Churchill M.J., Wesselingh S.L., Cowley D.* Extensive astrocyte infection is prominent in human immunodeficiency virus-associated dementia // *Ann. Neurol.* 2009. V. 66. № 2. P. 253–258. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21697>.
- Clarke G., Stilling R.M., Kennedy P.J. et al.* Gut microbiota: the neglected endocrine organ // *Mol. Endocrinol.* 2014. V. 28. P. 1221–1238.
- Cox P.A., Banack S.A., Murch S.J.* Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100. № 23. P. 13380–13383.
- Cox P.A., Davis D.A., Mash D.C. et al.* Dietary exposure to an environmental toxin triggers neurofibrillary tangles and amyloid deposits in the brain // *Proc. Biol. Sci.* 2016. V. 283. № 1823. P. 20152397. doi 10.1098/rspb.2015.2397
- Cribbs D.H., Azizeh B.Y., Cotman C.W., Laferla F.M.* Fibril formation and neurotoxicity by a herpes simplex virus glycoprotein B fragment with homology to the Alzheimer's A β peptide // *Biochemistry.* 2000. V. 39. P. 5988–5994.
- Dasari M., Espargaro A., Sabate R. et al.* Bacterial inclusion bodies of Alzheimer's disease β -amyloid peptides can be employed to study native-like aggregation intermediate states // *Chembiochem.* 2011. V. 12. P. 407–423.
- Del Tredici K., Braak H.* A not entirely benign procedure: progression of Parkinson's disease // *Acta Neuropathol.* 2008. V. 115. P. 379–384.
- Derkinderen P., Rouaud T., Lebouvier T. et al.* Parkinson disease: the enteric nervous system spills its guts // *Neurology.* 2011. V. 77. P. 1761–1767. doi 10.1212/WNL.0b013e318236ef60
- Devos D., Lebouvier T., Lardeux B. et al.* Colonic inflammation in Parkinson's disease // *Neurobiol. Dis.* 2013. P. 50. P. 42–48.
- Diaz Heijtz R., Wang S., Anuar F. et al.* Normal gut microbiota modulates brain development and behavior // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. V. 108. P. 3047–3052. doi 10.1073/pnas.1010529108
- Dickens A.M., Yoo S.W., Chin A.C. et al.* Chronic low-level expression of HIV-1 Tat promotes a neurodegenerative phenotype with aging // *Sci. Rep.* 2017. V. 7: 7748. doi 10.1038/s41598-017-07570-5
- Dinan T.G., Cryan J.F.* Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration // *J. Physiol.* 2017. V. 595. № 2. P. 489–503. doi 10.1113/JP273106
- Di Scala C., Yahi N., Boutemour S. et al.* Common molecular mechanism of amyloid pore formation by Alzheimer's β -amyloid peptide and α -synuclein // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 28781. doi 10.1038/srep28781
- Douglas-Escobar M., Elliott E., Neu J.* Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain // *JAMA Pediatr.* 2013. V. 167. P. 374–379. doi 10.1001/jamapediatrics.2013.497
- Dreses-Werringloer U., Lambert J.C., Vingtdeux V. et al.* A polymorphism in CALHM1 influences Ca^{2+} homeostasis, A β levels, and Alzheimer's disease risk // *Cell.* 2008. V. 133. № 7. P. 1149–1161.
- Dunlop R.A., Cox P.A., Banack S.A., Rodgers J.K.* The non-protein amino acid BMAA is misincorporated into human proteins in place of L-serine causing protein misfolding and aggregation // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 9. P. e75376. doi 10.1371/journal.pone.0075376
- Eisenhofer G., Aneman A., Friberg P. et al.* Substantial production of dopamine in the human gastrointestinal tract // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. V. 82. P. 3864–3871.
- Foley N.C., Affoo R.H., Martin R.E.* A systematic review and meta-analysis examining pneumonia-associated mortality in dementia // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2015. V. 39. № 1–2. P. 52–67. Epub. 2014 Oct 22. doi 10.1159/000367783
- Forsythe P., Kunze W.A., Bienenstock J.* On communication between gut microbes and the brain // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2012. V. 28. P. 557–562. doi 10.1097/MOG.0b013e3283572ffa
- Foster J.A., Lyte M., Meyer E., Cryan J.F.* Gut microbiota and brain function: an evolving field in neuroscience // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2016. V. 19. P. 114. doi 10.1093/ijnp/pyv114
- Frye R.E., Rose S., Slattery J., MacFabe D.F.* Gastrointestinal dysfunction in autism spectrum disorder: the role of the mitochondria and the enteric microbiome // *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015. V. 26. P. 27458.
- Furness J.B., Callaghan B.P., Rivera L.R., Cho H.J.* The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014. V. 817. P. 39–71. doi 10.1007/978-1-4939-0897-4_3
- Galland L.* The gut microbiome and the brain // *J. Med. Food.* 2014. V. 17. P. 1261–1272.
- Gao B., Bian X., Mahbub R., Lu K.* Sex-specific effects of organophosphate diazinon on the gut microbiome and its metabolic functions // *Environ. Health Perspect.* 2017. V. 125. № 2. P. 198–206. doi 10.1289/EHP202
- Gibson G.E., Thakkar A.* Interactions of mitochondria/metabolism and calcium regulation in Alzheimer's disease: a calcinist point of view // *Neurochem. Res.* 2017. Feb 8. doi 10.1007/s11064-017-2182-3

- Glass C.K., Saijo K., Winner B. et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration // *Cell*. 2010. V. 140. № 6. P. 918–34. doi 10.1016/j.cell.2010.02.016
- González-Scarano F., Martín-García J. The neuropathogenesis of AIDS // *Nat. Rev. Immunol.* 2005. V. 5. № 1. P. 69–81. <http://dx.doi.org/10.1038/nri1527>.
- Hammond C.J., Hallock L.R., Howanski R.J. et al. Immunohistological detection of *Chlamydia pneumoniae* in Alzheimer's disease // *BMC Neurosci.* 2010. V. 11. P. 121. doi 10.1186/1471-2202-11-121
- Hanisch U.K. Microglia as a source and target of cytokines // *Glia*. 2002. V. 40. № 2. P. 140–155.
- Hansen M.B. The enteric nervous system I: organisation and classification // *Pharmacol Toxicol.* 2003. V. 92. № 3. P. 105–113. PMID: 12753424
- Harrington P.R., Schnell G., Letendre S.L. et al. Cross-sectional characterization of HIV-1 env compartmentalization in cerebrospinal fluid over the full disease course // *AIDS*. 2009. V. 23. № 8. P. 907–915. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283299129>.
- Hattori M., Taylor T.D. The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology. *DNA Res.* 2009. V. 16. P. 1–12.
- Heaton R.K., Clifford D.B., Franklin D.R., Jr. et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study // *Neurology*. 2010. V. 75. № 23. P. 2087–2096. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318200d727>.
- Heintz C., Mair W. You are what you host: microbiome modulation of the aging process // *Cell*. 2014. V. 56. P. 408–411. doi 10.1016/j.cell.2014.01.025
- Hernandez-Rapp J., Martin-Lannerée S., Hirsch T.Z. et al. Hijacking PrP(c)-dependent signal transduction: when prions impair Aβ clearance // *Front. Aging Neurosci.* 2014. V. 6. P. 25. doi 10.3389/fnagi.2014.00025
- Hill J.M., Clement C., Pogue A.I. Pathogenic microbes, the microbiome, and Alzheimer's disease (AD) // *Front. Aging Neurosci.* 2014. V. 6. P. 127. eCollection 2014. doi 10.3389/fnagi.2014.00127
- Hill J.M., Lukiw W.J. Comparing miRNAs and viroids; highly conserved molecular mechanisms for the transmission of genetic information // *Front. Cell Neurosci.* 2014. V. 8. P. 45. doi 10.3389/fncel.2014.00045
- Hill J.M., Lukiw W.J. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD) // *Front. Aging Neurosci.* 2015. V. 7. 9 doi 10.3389/fnagi.2015.00009
- Hill J.M., Zhao Y., Clement C. et al. HSV-1 infection of human brain cells induces miRNA-146a and Alzheimer-type inflammatory signaling // *Neuroreport*. 2009. V. 20. P. 1500–1505. doi 10.1097/WNR.0b013e3283329c05
- Holmqvist S., Chutna O., Bousset L. et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats // *Acta Neuropathol.* 2014. V. 128. № 6. P. 805–820. doi 10.1007/s00401-014-1343-6
- Holtcamp W. The emerging science of BMAA: do cyanobacteria contribute to neurodegenerative disease? // *Environ. Health. Perspect.* 2012. V. 120. № 3. P. A110–116. doi 10.1289/ehp.120-a110
- Holzer P., Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis // In: *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease* / Eds. Lyte M., Cryan J.F. Adv. Exp. Med. Biol. 817. N.Y.: Springer, 2014. P. 195–219.
- Hornig M. The role of microbes and autoimmunity in the pathogenesis of neuropsychiatric illness // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2013. V. 25. P. 488–795. doi 10.1097/BOR.0b013e32836208de
- Huang W.S., Yang T.Y., Shen W.C. et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and dementia // *J. Clin. Neurosci.* 2014. V. 21. № 8. P. 1355–1358. doi 10.1016/j.jocn.2013.11.018
- Jangi S., Gandhi R., Cox L.M. et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis // *Nat. Commun.* 2016. V. 7. P. 12015. doi 10.1038/ncomms12015
- Kannarkat G.T., Boss J.M., Tansey M.G. The role of innate and adaptive immunity in Parkinson's disease // *J. Parkinsons Dis.* 2013. V. 3. P. 493–514.
- Karlsson O., Berg A.L., Hanrieder J. et al. Intracellular fibril formation, calcification, and enrichment of chaperones, cytoskeletal, and intermediate filament proteins in the adult hippocampus CA1 following neonatal exposure to the nonprotein amino acid BMAA // *Arch. Toxicol.* 2015. V. 89. № 3. P. 423–436. doi 10.1007/s00204-014-1262-2
- Kelly J.R., Allen A.P., Temko A. et al. Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects // *Brain Behav. Immun.* 2017. V. 61. P. 50–59. doi 10.1016/j.bbi.2016.11.018
- Kim B.S., Jeon Y.S., Chun J. Current status and future promise of the human microbiome // *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2013. V. 16. P. 71–79. doi 10.5223/pghn.2013.16.2.71
- Kim H.S., Lee J.H., Lee J.P. et al. Amyloid beta peptide induces cytochrome C release from isolated mitochondria // *Neuroreport*. 2002. V. 13. P. 1989–1993.
- Kim J.S., Sung H.Y. Gastrointestinal autonomic dysfunction in patients with Parkinson's disease // *J. Mov. Disord.* 2015. V. 8. № 2. P. 76–82. doi 10.14802/jmd.15008
- Kielian T. Toll-like receptors in central nervous system glial inflammation and homeostasis // *J. Neurosci. Res.* 2006. V. 83. № 5. P. 711–730.
- König J., Wells J., Cani P.D. et al. Human intestinal barrier function in health and disease // *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2016. V. 7. № 10. P. e196. doi 10.1038/ctg.2016.54
- Kountouras J., Boziki M., Gavalas E. et al. Five-year survival after *Helicobacter pylori* eradication in Alzheimer disease patients // *Cogn. Behav. Neurol.* 2010. V. 23. № 3. P. 199–204. doi 10.1097/WNN.0b013e3181df3034
- Kountouras J., Tsolaki M., Gavalas E. et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer disease // *Neurology*. 2006. V. 66. P. 938–940.
- Kramer-Hämmerle S., Rothenaigner I., Wolff H. et al. Cells of the central nervous system as targets and reservoirs of the human immunodeficiency virus // *Virus Res.* 2005. V. 111. № 2. P. 194–213. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2005.04.009>. PMID: 15885841.

- Krogh K.A., Lyddon E., Thayer S.A. HIV-1 Tat activates a RhoA signaling pathway to reduce NMDA evoked calcium responses in hippocampal neurons via an actin-dependent mechanism // *J. Neurochem.* 2015. V. 132. № 3. P. 354–366. <http://dx.doi.org/10.1111/jnc.12936>.
- Laferla F.M. Calcium dyshomeostasis and intracellular signalling in Alzheimer's disease // *Nat. Rev. Neurosci.* 2002. V. 3. P. 862–872.
- Lakhan S.E., Caro M., Hadzimichalis N. NMDA receptor activity in neuropsychiatric disorders // *Front. Psychiatry.* 2013. V. 4. P. 52–55. doi 10.3389/fpsy.2013.00052
- Lehnardt S. Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury // *Glia.* 2010. V. 58. № 3. P. 253–263. doi 10.1002/glia.20928
- Letenneur L., Peres K., Fleury H. et al. Seropositivity to herpes simplex virus antibodies and risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study // *PLoS One.* 2008. V. 3. P. e3637
- Licastro F., Porcellini E., Caruso C. et al. Genetic risk profiles for Alzheimer's disease: Integration of APOE genotype and variants that up-regulate inflammation // *Neurobiol. Aging.* 2007. V. 28. P. 1637–1643.
- Liu M., Bing G. Lipopolysaccharide animal models for Parkinson's disease // *Parkinsons Dis.* 2011. 2011: 327089. doi 10.4061/2011/327089
- Lobner D., Piana P.M., Salous A.K., Peoples R.W. Beta-N-methylamino-L-alanine enhances neurotoxicity through multiple mechanisms // *Neurobiol. Dis.* 2007. V. 25. № 2. P. 360–366.
- Lu B., Nagappan G., Guan X. et al. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases // *Nat. Rev. Neurosci.* 2013. V. 14. P. 401–416. doi 10.1038/nrn3505
- Lukiw W.J. Bacteroides fragilis lipopolysaccharide and inflammatory signaling in Alzheimer's disease // *Front Microbiol.* 2016. V. 7. P. 1544. eCollection 2016.
- Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior // *PLoS Pathog.* 2013. V. 9. № 11. e1003726. doi 10.1371/journal.ppat.1003726
- Lyte M., Cryan J.F. Microbial endocrinology: the microbiota–gut–brain axis in health and disease // *Adv. Exp. Med. Biol.* 817. N.Y.: Springer, 2014. 435 p.
- MacFabe D.F., Cain N.E., Boon F. et al. Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats: Relevance to autism spectrum disorder // *Behav. Brain Res.* 2011. V. 217. № 1. P. 47–54. doi 10.1016/j.bbr.2010.10.005
- MacFabe D.F., Cain D.P., Rodriguez-Capote K. et al. Neurobiological effects of intraventricular propionic acid in rats: possible role of short chain fatty acids on the pathogenesis and characteristics of autism spectrum disorders // *Behav. Brain Res.* 2007. V. 176. P. 149–169. doi 10.1016/j.bbr.2006.07.025
- Malaguarnera M., Bella R., Alagona G. et al. Helicobacter pylori and Alzheimer's disease: A possible link // *Eur. J. Intern. Med.* 2004. V. 15. P. 381–386.
- Manabe T., Mizukami K., Akatsu H. et al. Influence of pneumonia complications on the prognosis of patients with autopsy-confirmed Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and vascular dementia // *Psychogeriatrics.* 2016. V. 16. № 5. P. 305–314. doi 10.1111/psyg.12163
- Mancuso R., Baglio F., Cabinio M. et al. Titers of HSV-1 antibodies correlate with grey matter volumes in AD // *J. Alzheimers Dis.* 2014. V. 38. № 4. P. 741–745. doi 10.3233/JAD-130977
- Manuelidis L. Infectious particles, stress, and induced prion amyloids: A unifying perspective // *Virulence.* 2013. V. 4. P. 373–383. doi 10.4161/viru.24838
- Marques F., Sousa J.C., Sousa N., Palha J.A. Blood-brain barriers in aging and in Alzheimer's disease // *Mol. Neurodegener.* 2013. V. 8. P. 38.
- Maruszak A., Pilarski A., Murphy T. et al. Hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease: is there a role for dietary modulation? // *J. Alzheimers Dis.* 2014. V. 38. P. 11–38.
- Matsumoto M., Kibe R., Ooga T. et al. Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study // *Front. Syst. Neurosci.* 2013. V. 7. P. 9. doi 10.3389/fnsys.2013.00009
- Mattson M.P. Infectious agents and age-related neurodegenerative disorders // *Ageing Res. Rev.* 2004. V. 3. P. 105–120.
- Mattson M.P., Cheng B., Davis D. et al. Beta-amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity // *J. Neurosci.* 1992. V. 12. № 2. P. 376–389.
- Mayer E.A., Knight R., Mazmanian S.K. et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience // *J. Neurosci.* 2014. V. 34. № 46. P. 15490–15496. doi 10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014
- Mayer E.A., Tillisch K., Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota // *J. Clin. Invest.* 2015. V. 125. № 3. P. 926–938. doi 10.1172/JCI76304
- McKimmie C.S., Johnson N., Fooks A.R., Fazakerley J.K. Viruses selectively upregulate Toll-like receptors in the central nervous system // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. V. 336. P. 925–933.
- McNaught K.S., Perl D.P., Brownell A.L., Olanow C.W. Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progressive model of Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 2004. V. 56. № 1. P. 149–162.
- McVey Neufeld K.A., Mao Y.K., Bienenstock J. et al. The microbiome is essential for normal gut intrinsic primary afferent neuron excitability in the mouse // *Neurogastroenterol. Motil.* 2013. V. 25. P. 183–188. doi 10.1111/nmo.12049
- Miklossy J. Emerging role of pathogens in Alzheimer's disease // *Expert. Rev. Mol. Med.* 2011. V. 13. P. e30. doi 10.1017/S1462399411002006
- Minter M.R., Taylor J.M., Crack P.J. The contribution of neuroinflammation to amyloid toxicity in Alzheimer's

- disease // *J. Neurochem.* 2016. V. 136. № 3. P. 457–474. doi 10.1111/jnc.13411
- Mitew S., Kirkcaldie M.T., Dickson T.C., Vickers J.C. Altered synapses and gliotransmission in Alzheimer's disease and AD model mice // *Neurobiol. Aging.* 2013. V. 34. P. 2341–2351. doi 10.1016/j.neurobiolaging.2013.04.010
- Montagne A., Barnes S.R., Sweeney M.D. et al. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus // *Neuron.* 2015. V. 85. № 2. P. 296–302. doi 10.1016/j.neuron.2014.12.032
- Moulinier A., Gueguen A., Lescure F.X. et al. Does HIV infection alter Parkinson disease? // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2015. V. 70. № 2. P. 129–136. <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0000000000000677>.
- Mulligan V.K., Chakrabarty A. Protein misfolding in the late-onset neurodegenerative diseases: common themes and the unique case of amyotrophic lateral sclerosis // *Proteins.* 2013. V. 81. P. 1285–1303. doi 10.1002/prot.24285
- Obata Y., Pachnis V. The effect of microbiota and the immune system on the development and organization of the enteric nervous system // *Gastroenterology.* 2016. V. 151. № 5. P. 836–844. doi 10.1015/j.gastro.2016.07.044
- Oh S.H., Kim H.N., Park H.J. et al. Mesenchymal stem cells increase hippocampal neurogenesis and neuronal differentiation by enhancing the wnt signaling pathway in an Alzheimer's disease model // *Cell Transplant.* 2015. V. 24. P. 1097–1109.
- Oleskin A.V., Shenderov B.A. Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota // *Microb. Ecol. Health Dis.* 2016. V. 27. C. 30971.
- Pablo J., Banack S.A., Cox P.A. et al. Cyanobacterial neurotoxin BMAA in ALS and Alzheimer's disease // *Acta Neurologica Scandinavica.* 2009. V. 120. № 4. P. 216–225. doi 10.1111/j.1600-0404.2008.01150.x
- Parashar A., Udayabanu M. Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2017. V. 38. P. 1–7. doi 10.1016/j.parkreldis.2017.02.002
- Prandota J. Possible link between *Toxoplasma gondii* and the anosmia associated with neurodegenerative diseases // *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2014. V. 29. P. 205–214. doi 10.1177/1533317513517049
- Prusiner S.B. Biology and genetics of prions causing neurodegeneration // *Annu. Rev. Genet.* 2013. V. 47. P. 601–623. doi 10.1146/annurev-genet-110711-155524
- Putney J.W., Jr. 2000. Presenilins, Alzheimer's disease, and capacitative calcium entry // *Neuron.* 2000. V. 27. № 3. P. 411–412.
- Rao S.D., Banack S.A., Cox P.A., Weiss J.H. BMAA selectively injures motor neurons via AMPA/kainate receptor activations // *Experimental Neurology.* 2006. V. 201. № 1. P. 244–252. doi 10.1016/j.expneurol.2006.04.017
- Rhee S.H., Pothoulakis C., Mayer E.A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. V. 6. № 5. P. 306–314. doi 10.1038/nrgastro.2009.35
- Ritz B.R., Paul K.C., Bronstein J.M. Of pesticides and men: a California story of genes and environment in Parkinson's disease // *Curr. Environ. Health Rep.* 2016. V. 3. P. 40–52.
- Rivest S. Regulation of innate immune responses in the brain // *Nat. Rev. Immunol.* 2009. V. 9. P. 429–439.
- Sabatier J.M., Vives E., Mabrouk K. et al. Evidence for neurotoxic activity of tat from human immunodeficiency virus type 1 // *J. Virology.* 1991. V. 65. P. 961–967.
- Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T. et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease // *Cell.* 2016. V. 167. № 6. P. 1469–1480. doi 10.1016/j.cell.2016.11.018
- Sanchez-Guajardo V., Barnum C.J., Tansey M.G., Romero-Ramos M. Neuroimmunological processes in Parkinson's disease and their relation to α -synuclein: microglia as the referee between neuronal processes and peripheral immunity // *ASN Neuro.* 2013. V. 5. P. 113–139.
- Santana S., Recuero M., Bullido M.J. et al. Herpes simplex virus type I induces the accumulation of intracellular beta-amyloid in autophagic compartments and the inhibition of the non-amyloidogenic pathway in human neuroblastoma cells // *Neurobiol. Aging.* 2012. V. 33. № 2. P. 430. e19–33.
- Saulnier D.M., Ringel Y., Heyman M.B. et al. The intestinal microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology // *Gut Microbes.* 2013. V. 4. № 1. P. 17–27. doi 10.4161/gmic.22973
- Selkig J., Wong P., Zhang X., Pettersson S. Metabolic tinkering by the gut microbiome: Implications for brain development and function // *Gut Microbes.* 2014. V. 5. № 3. P. 369–380. doi 10.4161/gmic.28681
- Sharon G., Sampson T.R., Geschwind D.H., Mazmanian S.K. The central nervous system and the gut microbiome // *Cell.* 2016. V. 167. № 4. P. 915–932. doi 10.1016/j.cell.2016.10.027
- Shenderov B.A. Probiotic (symbiotic) bacterial languages // *Anaerobe.* 2011. V. 17. P. 490–495.
- Schwartz K., Boles B.R. Microbial amyloids-functions and interactions within the host // *Curr. Opin. Microbiol.* 2013. V. 16. P. 93–99. doi 10.1016/j.mib.2012.12.001
- Silei V., Fabrizi C., Venturini G. et al. Activation of microglial cells by PrP and beta-amyloid fragments raises intracellular calcium through L-type voltage sensitive calcium channels // *Brain Res.* 1999. V. 818. № 1. P. 168–170.
- Smith M.Z., Wightman F., Lewin S.R. HIV reservoirs and strategies for eradication // *Curr. HIV/AIDS. Rep.* 2012. V. 9. № 1. P. 5–15. <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-011-0108-2>.
- Sobol C.V. Antineoplastic and antimutagenic effects of a new probiotic product at the cellular level and in rats with transplanted fast-growing Pliss' lymphosarcoma // *Int. J. Probiot. Prebiot.* 2015. V. 10. P. 133–144.
- Sobol C.V. A novel complementary approach using new probiotic product for the improvement of HIV therapy // In: *Frontiers in Clinical Drug Research-Anti Invetives* / Ed. Atta-ur-Rahman. Bentham Science Publishers, Sharjah, United Arab Emirates. 2017a. V. 3. P. 49–121. <https://www>

- dropbox.com/s/4cykdoth8iuuyiu/9781681083698R.pdf?dl=0.
- Sobol C.V.* A new class of pharmabiotics with unique properties // In: *Soft Chemistry and Food Fermentation* / Eds. Grumezescu A.M., Holban A.M. Elsevier, 2017b. V. 3. P. 79–112. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128114124000047>.
- Sobol C.V., Belostotskaya G.B., Kenworthy M.W.* Calcium signalling in rat brain neurons and differentiation of PC-12 cells induced by application of a probiotic product // *Neurophysiol (Ukraine)*. 2005. V. 37. P. 284–293.
- Sobol C.V., Sobol Yu.Ts.* Composition and method for producing and use of a fermented hydrolyzed medium containing microorganisms and products of their metabolism. Patent USA. 2005. № 6. 953, 574.
- Soret R., Chevalier J., De Coppet P. et al.* Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastrointestinal motility in rats // *Gastroenterology*. 2010. V. 138. № 5. P. 1772–1782. doi 10.1053/j.gastro.2010.01.053
- Soscia S.J., Kirby J.E., Washicosky K.J. et al.* The Alzheimer's disease-associated amyloid β -protein is an antimicrobial peptide // *PLoS One*. 2010. V. 5. P. e9505.
- Suh J., Sinclair E., Peterson J. et al.* Progressive increase in central nervous system immune activation in untreated primary HIV-1 infection // *J. Neuroinflammation*. 2014. V. 11. P. 199. <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-014-0199-y>.
- Torbick N., Hession S., Stommel E., Caller T.* Mapping amyotrophic lateral sclerosis like risk factors across northern New England // *Int. J. Health Geogr.* 2014. V. 13. P. 1. doi 10.1186/1476-072X-13-1
- Tran L., Greenwood-Van Meerveld B.* Age-associated remodeling of the intestinal epithelial barrier // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2013. V. 68. P. 1045–1056. doi 10.1093/gerona/glt106
- Udit S., Gautron L.* Molecular anatomy of the gut-brain axis revealed with transgenic technologies: implications in metabolic research // *Front. Neurosci.* 2013. V. 7. P. 134. doi 10.3389/fnins.2013.00134
- Valera E., Masliah E.* Combination therapies: the next logical step for the treatment of synucleinopathies? // *Mov. Disord.* 2016. V. 31. P. 225–234.
- van de Haar H.J., Burgmans S., Jansen J.F. et al.* Blood-brain barrier leakage in patients with early Alzheimer disease // *Radiology*. 2016. V. 281. № 2. P. 527–535. doi 10.1148/radiol.2016152244
- Varatharaj A., Galea I.* The blood-brain barrier in systemic inflammation // *Brain Behav. Immun.* 2017. V. 60. P. 1–12. doi 10.1016/j.bbi.2016.03.010
- Verma R., Verma A.K., Ahuja V., Paul J.* Real-time analysis of mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease in India // *J. Clin. Microbiol.* 2010. V. 48. P. 4279–4282.
- von Geldern G., Mowry E.M.* The influence of nutritional factors on the prognosis of multiple sclerosis // *Nat. Rev. Neurol.* 2012. V. 8. P. 678–689. doi 10.1038/nrneurol.2012.194
- Wall R., Cryan J.F., Ross R.P. et al.* Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014. V. 817. P. 221–239.
- Wang X.L., Zeng J., Feng J. et al.* *Helicobacter pylori* filtrate impairs spatial learning and memory in rats and increases β -amyloid by enhancing expression of presenilin-2 // *Front. Aging Neurosci.* 2014. V. 6. P. 66. doi 10.3389/fnagi.2014.00066
- Wellington M.M., Nabuurs R.J., van der Weerd L.* Potential role of antimicrobial peptides in the early onset of Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* 2015. V. 11. № 1. P. 51–57. doi 10.1016/j.jalz.2013.12.020
- Widera M., Klein A.N., Cinar Y. et al.* The D-amino acid peptide D3 reduces amyloid fibril boosted HIV-1 infectivity // *AIDS Res. Ther.* 2014. V. 11. № 1. P. 1. doi 10.1186/1742-6405-11-1
- Wozniak M.A., Frost A.L., Preston C.M., Itzhaki R.F.* Antivirals reduce the formation of key Alzheimer's disease molecules in cell cultures acutely infected with herpes simplex virus type 1 // *PLoS One*. V. 6. P. e25152.
- Xie X., Basile M., Mash D.C.* Cerebral uptake and protein incorporation of cyanobacterial toxin β -N-methylamino-L-alanine // *Neuroreport*. 2013. V. 24. № 14. P. 779–784. doi 10.1097/WNR.0b013e328363fd89
- Xu J., Ikezu T.* The comorbidity of HIV-associated neurocognitive disorders and Alzheimer's disease: a foreseeable medical challenge in post-HAART era // *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2009. V. 4. № 2. P. 200–212.
- Yin H.Z., Yu S., Hsu C.-I. et al.* Intrathecal infusion of BMAA induces selective motor neuron damage and astrogliosis in the ventral horn of the spinal cord // *Exp. Neurol.* 2014. V. 261. P. 1–9. doi 10.1016/j.expneurol.2014.06.003
- Yu J.T., Chang R.C., Tan L.* Calcium dysregulation in Alzheimer's disease: from mechanisms to therapeutic opportunities // *Prog. Neurobiol.* 2009. V. 89. № 3. P. 240–255.
- Yu Y., Ye R.D.* Microglial A β receptors in Alzheimer's disease // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2015. V. 35. № 1. P. 71–83. doi 10.1007/s10571-014-0101-6
- Zambrano A., Solis L., Salvadores N. et al.* Neuronal cytoskeletal dynamic modification and neurodegeneration induced by infection with herpes simplex virus type 1 // *J. Alzheimers Dis.* 2008. V. 14. № 3. P. 259–269.
- Zhang H., Sun S., Wu L. et al.* Store-operated calcium channel complex in postsynaptic spines: a new therapeutic target for Alzheimer's disease treatment // *J. Neurosci.* 2016. V. 36. P. 11837–11850.
- Zhao Y., Dua P., Lukiw W.J.* Microbial sources of amyloid and relevance to amyloidogenesis and Alzheimer's disease (AD) // *J. Alzheimers Dis. Parkinsonism.* 2015. V. 5. № 1. P. 177.
- Zhou Y., Blanco L.P., Smith D.R., Chapman M.R.* Bacterial amyloids // *Methods Mol. Biol.* 2012. V. 849. P. 303–320.
- Zhou L., Miranda-Saksena M., Saksena N.K.* Viruses and neurodegeneration // *Virology J.* 2013. V. 10. P. 172. doi 10.1186/1743-422X-10-172

The Role of Microbiota in Neurodegenerative Diseases

C. V. Sobol*

*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences,
pr. M. Thoreza 44, St. Petersburg, 194223 Russia*

**e-mail: peep9@yandex.ru*

Functional interaction of the gastrointestinal tract (GI) and the central nervous system (CNS) is due to various relationships, which includes: autonomic and enteric nervous systems, as well as the immune and neuroendocrine systems. The microbiota of the macroorganism plays the central role in this interaction. Microbiota produces hundreds of biologically active substances that have a neurochemical effect through neuroendocrine, immune and metabolic pathways. The microbiota also synthesizes and releases products (neurotoxins, neurotransmitters, lipopolysaccharides, amyloids, etc.) that can negatively affect the neurochemistry of the CNS, stimulating the development of amyloidosis, synucleinopathies and tauopathies, thereby promoting the development and/or progression of neurodegenerative diseases. Under the influence of external and internal factors, human microbiota can be changed, the symbionts/pathogens ratio changes. The permeability of intestinal and blood-brain barrier varies. Metabolites produced by the altered microflora are able to enter the bloodstream and possibly into the CNS, thereby disrupting its functioning. Infections can play a significant role and even act as a cofactor in the induction of neurodegenerative diseases. Disturbance of the functions of the GI can precede long before the neurodegenerative processes. Early diagnosis, detection, monitoring and treatment of negative gastrointestinal symptoms, including normalization of the microbiota, can lead to a significant improvement in the quality of life of patients with neurodegenerative diseases.

Keywords: neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, autism, amyloid, synucleinopathy, microbiota, probiotics, gut-brain axis, calcium dysregulation