

ЗВ'ЯЗОК МІЖ ХВОРОБОЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА ТА ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТРАВНОГО ТРАКТУ

Частина 1

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



Нейродегенеративні захворювання (НДЗ) є невиліковними й виснажливими розладами, що призводять до прогресивної дегенерації та загибелі нейронів.

НДЗ є однією з провідних причин смертності й інвалідності у світі, та, як очікується, в наступні десятиліття їх поширеність зростатиме.

Відоме НДЗ – хвороба Альцгеймера (ХА) – є найпоширенішим типом деменції (60-80% усіх випадків). Вважається, що це захворювання вражає понад 50 млн людей у всьому світі. Деякі з найперших симптомів ХА (депресивні симптоми, апатія, тривожність і порушення сну) можуть проявлятися задовго до встановлення клінічного діагнозу деменції. Симптоми пізніх стадій включають порушення судження, дезорієнтацію, агресію, збудження, марення та галюцинації. Нейропатологічними маркерами ХА є накопичення β -амілоїду (β A) в паренхімі мозку та судинній системі, наявність внутрішньонейрональних нейрофібрилярних клубків і втрата синапсів. Проте досі залишається незрозумілим, що саме є першопричиною та рушійним механізмом прогресування хвороби.

Численні дослідження виявили позитивну асоціацію між ХА та розладами кишкової мікрофлори, вживанням ліків із приводу гастриту (зумовленого *Helicobacter pylori*), виразковою хворобою, запальними захворюваннями кишківника та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. Припускається, що важливу роль у патогенезі ХА відіграють імунна система, дисбіоз кишківника, накопичення β A в кишківнику, стимуляція блукливого нерва, запальні процеси та метаболізм ліпідів. Деякі препарати, котрі використовуються для лікування розладів з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), можуть підвищувати ризик розвитку ХА. Наприклад, спазмолітик скополамін у дослідженнях на тваринах

використовується для моделювання ХА, оскільки він легко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), спричиняє накопичення β A та холінергічну дисфункцію.

Епідеміологічний зв'язок між ХА та розладами ШКТ продовжує вивчатися. За оцінками експертів, у пацієнтів віком понад 50 років, які зазнали впливу *H. pylori*, ризик розвитку ХА збільшується на 11%. З метою подальшого вивчення впливу розладів ШКТ на ХА автори провели бібліографічний пошук серед статей англійською мовою, опублікованих у базі даних PubMed за останні 6 років, і узагальнили отримані результати.

HELICOBACTER PYLORI

H. pylori – це грамнегативна бактерія, що асоціюється із захворюваннями слизової оболонки шлунка та вважається одним з канцерогенів для людини, проте дослідження також продемонстрували участь гелікобактера в патогенезі позакишкових захворювань, включаючи неврологічні розлади. Станом на сьогодні припускається, що патогенний вплив *H. pylori* включає системне запалення низького ступеня, молекулярну мімікрію та кишковий дисбіоз. Фактори вірулентності цього патогену – *VacA* й онкопротеїн *CagA* – стимулюють імунні шляхи, спричиняючи розвиток пухлин і запалення. Інфекція *H. pylori* є глобальною проблемою, а її поширеність залежить від соціально-економічного статусу

населення: в країнах, що розвиваються, інфіковані понад 80% дорослих, у промислово розвинених країнах – 20-50%.

Своєю чергою, ХА являє собою НДЗ, яке характеризується когнітивними порушеннями та розвивається внаслідок накопичення β A в нейронах, що призводить до їх апоптозу. *H. pylori* та його токсичні метаболіти можуть проникати в центральну нервову систему (ЦНС) через орофарингеальну нюхову систему, ретроградним шляхом через шлунково-кишкові нерви, шляхом інфікування моноцитів крові та в разі порушення ГЕБ. Дисфункція й дегенерація нюхової системи є одними з найперших ознак ХА, які спостерігаються приблизно в 90% пацієнтів.

Дослідження А. Douros і співавт. (2024) показало, що клінічно виражена гелікобактерна інфекція асоціюється з помірним підвищенням ризику ХА (відношення ризиків 1,11; 95% довірчий інтервал 1,01-1,21). Ризик ХА підвищувався через 7,3-10,8 року після початку інфекції. Зокрема, серед осіб віком від 50 років спостерігалось підвищення ризику ХА на 11%, яке досягало піку у 24% через 10 років після початку клінічно вираженої гелікобактерної інфекції.

Накопичення амیلοїду є наслідком протеолізу білка APP. *H. pylori* може спричиняти відкладання β A в ЦНС шляхом підвищення експресії цього білка. Крім того, за гелікобактерної інфекції збільшується експресія A β E4, який підвищує ризик ХА, та зменшується експресія A β E2, що знижує ризик цього НДЗ. Цей дисбаланс може призводити до порушення

функціонування мікроглії, синапсів і виникнення розладів ліпідного та глюкозного гомеостазу.

H. pylori підвищує експресію генів, пов'язаних з ризиком нейродегенерації, як-от BIN1, Cln, ABCA7 і CD33. Активація рецептора TRL-4, який розпізнає молекулярні патерни, також спричиняє запалення в ЦНС, а *H. pylori* значно підвищує експресію цього рецептора в інфікованих клітинах. Окрім того, гелікобактерна інфекція зумовлює підвищення рівня прозапальних цитокінів, як-от С-реактивний білок (СРБ), інтерлейкін-8 (ІЛ-8) і фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α). Останній регулює синтез інших гострофазових білків, які спричиняють атеросклероз, підвищення проникності ГЕБ та опосередковано нейродегенерацію.

У зв'язку з молекулярною мімікрією між гелікобактером і білками організму людини антитіла до *H. pylori* можуть перехресно реагувати з антигенами організму-господаря, ушкоджуючи їх. Гомологічні *H. pylori* епітопи містяться й на нейронах, що пришвидшує ураження ЦНС.

Іще один механізм несприятливого впливу гелікобактерної інфекції опосередкований галектинами – надродиною гліканозв'язувальних білків, які взаємодіють із глікозилізованими рецепторами, експресованими на певних імунних клітинах. Галектин-3, який регулює активацію макрофагів і нейтрофілів за умов інфекції *H. pylori*, зумовлює підвищення проникності ГЕБ і накопичення в мозку β A. Надлишок галектину-3 також знижує фагоцитарну здатність макрофагів, уповільнюючи регенерацію нейронів.



Рис. Патогенетичні чинники *H. pylori* при ХА

Отже, *H. pylori* спричиняє численні системні та нейрональні порушення, котрі потенційно прискорюють розвиток ХА (рис.). Вплив цієї інфекції на запалення, генетичну експресію та бар'єрні системи організму є важливими патогенетичними механізмами, що потребують подальшого вивчення.

Окрім гелікобактерної інфекції, існують інші інфекційні агенти, пов'язані з ХА, зокрема вірус простого герпесу 1-го типу, інші герпесвіруси, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae* та *Porphyromonas gingivalis*. Деякі дослідники також припускають, що з патогенезом ХА можуть бути пов'язані цитомегаловірус і вірус оперізувального герпесу.

ПАРОДОНТИТ І ОРАЛЬНИЙ МІКРОБІОМ

Пародонтит – це хронічне захворювання ясен, яке спричинене імунною відповіддю на грампозитивні та передусім грамнегативні анаеробні бактерії, як-от *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* і *Tannerella forsythia*. Пародонтит здатен зумовити системне запалення низької інтенсивності, що призводить до розвитку захворювань інших органів і систем. Порівняно зі здоровими особами пацієнтам з пародонтитом властиві підвищені рівні прозапальних медіаторів (ІЛ-1 і -6, СРБ, фібриноген) і більша кількість нейтрофілів у крові.

Пошук модифікованих чинників ризику ХА триває, і дослідження показують, що існує зв'язок між цією хворобою та хронічним пародонтитом. Цей зв'язок є двостороннім: особам з пародонтитом властивий підвищений ризик розвитку деменції, а пацієнти з ХА нехтують гігієною рота через когнітивний занепад. Пародонтит асоціюється з приблизно 1,7-разовим підвищенням ризику розвитку нейродегенерації. Бактерії, що спричиняють запалення ясен, можуть проникати через епітелій пародонтальних кишень у кровотік під час чищення зубів, використання зубної нитки чи жування їжі. Ці бактерії виробляють ендотоксини, які транспортуються кров'ю, зокрема в мозок, де зумовлюють запалення ЦНС – один з можливих механізмів розвитку ХА.

Показано, що ліпополісахарид (ЛПС) – компонент мембрани грамнегативних бактерій – у мозку пацієнтів з ХА виявляється у вищій кількості, ніж у здорових осіб. ЛПС також міститься в β -амілоїдних бляшках і навколо мозкових судин у осіб з ХА. ЛПС активує мікроглію, спричиняє запалення ЦНС і перетворення попередника β A на нерозчинні відкладення.

У пацієнтів з ХА та пародонтитом спостерігається підвищений рівень ФНП- α й антитіл до *P. gingivalis*,

A. actinomycetemcomitans і *T. forsythia*. *P. gingivalis* являє собою патоген, здатний мігрувати в мозок і збільшувати вироблення β A й τ -білка. Крім того, *P. gingivalis* виробляє гінгіпаїни – протеолітичні ферменти, які розщеплюють білки організму-господаря, активують запальні клітини та спричиняють утворення нерозчинних бляшок у разі ХА. Ці ферменти було виявлено в понад 90% препаратів мозку, ураженого ХА, передусім у ділянках, пов'язаних з пам'яттю (гіпокампи). Вважається, що пригнічення активності гінгіпаїнів може сповільнити прогресування ХА, тому нині тривають клінічні випробування ліків з таким профілем дії.

Слід зауважити, що пародонтит зумовлює тимчасову бактеріємію та, відповідно, системну запальну відповідь, що призводить до пошкодження цілісності ГЕБ і підвищеної його проникності. Наслідком цього процесу може бути дисфункція синапсів і загибель нейронів.

Розглядаючи мікробіом, важливо пам'ятати, що він не обмежується лише ШКТ. Бактерії колонізують й інші ділянки тіла людини: шкіру, піхву, порожнину рота. Мікробіом порожнини рота подібний до кишкової мікрофлори як за складом, так і за різноманіттям. Мікробіом здорової порожнини рота включає такі види, як *Gemella*, *Streptococcus*, *Granulicatella*, *Veillonella*, *Streptococcus mitis*. Їх домінування в ротовій порожнині зумовлене роллю в утворенні біоплівки (нальоту) на поверхні зубів. Хоча цю біоплівку часто розглядають як шкідливу, за умови збалансованого мікробіому вона відіграє важливу захисну та регуляторну роль. Натомість у разі порушень балансу ротову порожнину колонізують патогенні організми та посилено розмножується *P. gingivalis*, яка в нормі присутня в ротовій порожнині в незначних кількостях, однак у великій кількості призводить до пародонтиту. Пацієнти з пародонтитом можуть заковтувати зі слиною до 10^{12} бактерій на день. У здорової людини бактерії-коменсали, наприклад *Streptococcus* й *Actinomyces*, демонструють фізіологічний симбіоз і не спричиняють хвороб. Проте будь-яке порушення природного стану ротової порожнини може призвести до виникнення дисбіотичної мікробної спільноти, яка включає *Firmicutes*, *Spirochaetes*, *Bacteroidetes* і *Proteobacteria*. Ці мікроорганізми беруть участь у патогенезі низки системних захворювань, а також зумовлюють системну запальну відповідь, нейрозапалення та ХА.

Пародонтальні патогени, як-от *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* і *T. forsythia*, також були виявлені в пацієнтів з ХА. Пародонтит слід розглядати як модифікований чинник ризику ХА у зв'язку з наявністю таких бактеріальних молекул, як флагелін, пептидоглікан, ЛПС тощо. Оральне

запалення може призвести до дисбалансу кишкової мікрофлори та загострити системну імунну відповідь. Пероральне введення *P. gingivalis* мишам (імітація пародонтиту) змінювало мікробіом їхнього кишківника, спричиняло ендотоксемію та провокувало запальну відповідь у печінці. Крім того, дослідження виявило значні когнітивні порушення, більші відкладення β A та вищі рівні прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α) в мозку цих тварин порівняно з контрольною групою. У нейронах і глії мишей групи експериментального пародонтиту було виявлено гінгіпаїни, що підтверджує транслокацію бактерій з ротової порожнини в мозок. Отже, пародонтит може призвести до хронічного системного запалення низької інтенсивності, яке, своєю чергою, здатне індукувати або посилювати нейродегенеративні процеси. Інші дослідження також виявили порушення здатності до навчання та розлади пам'яті

в щурів з пародонтитом. Ризик ХА, асоційований з пародонтитом, також пов'язаний зі втратою зубів у ході хвороби: втрата зубів може призвести до порушень жування, що, впливаючи на харчовий статус, зумовлює погіршення кровообігу в головному мозку та, відповідно, дефіцит пам'яті.

У намаганні зрозуміти патогенез спорадичної ХА науковці ізолювали низку мікроорганізмів, здатних спричиняти відкладення β A та нейрофібрилярну дегенерацію. Більшість із цих мікроорганізмів здатна долати механізми захисту організму-господаря та виживати в його внутрішньому середовищі з періодичною реактивацією запального процесу. Провідна роль одного патогена мало ймовірна, проте може бути, що потрапляння в мозок одного мікроорганізму відкриває шлях для інших патогенів, збільшуючи їхню вірулентність і стимулюючи сильнішу імунну відповідь.



Література

Kuźniar J., Kozubek P., Czaja M., Leszek J. Correlation between Alzheimer's disease and gastrointestinal tract disorders. *Nutrients*. 2024; 16 (14): 2366. doi: 10.3390/nu16142366.