

ЗВ'ЯЗОК МІЖ ХВОРОБОЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА ТА ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТРАВНОГО ТРАКТУ

Частина 2

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



Нейродегенеративні захворювання (НДЗ), зокрема хвороба Альцгеймера (ХА), більше не розглядаються виключно як патології мозку, оскільки вони можуть бути наслідком двосторонньої комунікації між органами.

Зокрема, існує двонаправлений зв'язок між центральною нервовою системою (ЦНС) і шлунково-кишковим трактом (ШКТ), ентеральною нервовою системою та мікробіомом через симпатичні й парасимпатичні нерви, гіпоталамо-

гіпофізарно-наднирковозалозну вісь, імунну систему, гормони та метаболічні сигнали. Ентеральна нервова система разом із симпатичною й парасимпатичною нервовими системами формує так звану вісь «мозок – кишківник – мікробіота».

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.

ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ КИШКІВНИКА

Запальні захворювання кишківника (ЗЗК), до яких належать неспецифічний виразковий коліт (НВК) і хвороба Крона (ХК), виникають унаслідок взаємодії генетичних факторів і чинників довкілля, котрі впливають на імунні реакції. Симптомами ЗЗК є діарея, біль у животі, кровотечі з прямої кишки, схуднення, а також тривога, депресія та когнітивні порушення. Дані обсерваційних досліджень указують на можливий зв'язок між ЗЗК та ризиком деменції. Метааналізи також демонструють позитивний односпрямований зв'язок між ЗЗК та деменцією, переважно виявляючи коефіцієнт ризику >1 і <2 . Проте результати є суперечливими, і деякі дослідження не підтримують асоціації між ЗЗК та ХА. Слід зауважити, що терапія ЗЗК, як-от імуносупресанти та блокатори фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), може знижувати ризик ХА завдяки контролю запалення.

Існує кілька ймовірних механізмів, які пов'язують ЗЗК з НДЗ, зокрема генетичні фактори, кишковий дисбіоз, чинники довкілля. Показано, що в осіб із ЗЗК деменція діагностується раніше, ніж у контрольних

групах (у 76 років проти 83 років). Вважається, що збільшена проникність кишківника при ЗЗК спричиняє нейрональне запалення. Імовірно, зв'язувальною ланкою між ентеральною нервовою системою та ЦНС виступає блукливий нерв, через який утворений у кишківнику β -амілоїд (βA) поширюється до мозку. Після пошкодження епітелію кишківника бактерії та їхні метаболіти транслюються до стінки кишківника, активуючи імунні клітини, які, своєю чергою, секретують велику кількість прозапальних цитокінів – інтерлейкін- 1β (ІЛ- 1β), -6, -18 і ФНП- α . Останній є основним прозапальним цитокіном у разі ЗЗК, а в пацієнтів з ХА підвищені рівні ФНП- α в сироватці крові асоціюються з посиленням когнітивних порушень і нейродегенерації.

Іншим механізмом зв'язку між ЗЗК та деменцією є дисбіоз мікробіоти кишківника. Встановлено, що й пацієнти із ЗЗК, й особи з ХА мають знижене різноманіття мікробіому, що призводить до зменшення вироблення коротколанцюгових жирних кислот, тауроурсодезоксихолевої кислоти та лігандів арилгідрокарбонового рецептора, які здатні перетинати гематоенцефалічний бар'єр і зменшувати запалення в ЦНС. Окрім того, хронічне запалення при ЗЗК супроводжується виробленням нейротоксичних метаболітів (кінуренін, ліпополісахарид, ентеротоксини), які спричиняють запалення в ЦНС шляхом активації мікроглії й астроцитів. Ці речовини пошкоджують слизову оболонку кишківника, збільшуючи здатність нейротоксичних метаболітів мігрувати з просвіту кишківника до кровообігу,

а потім і до ЦНС. Утім, наразі немає переконливих доказів того, що НВК та ХК пов'язані з ризиком розвитку ХА. Генетична кореляція між ЗЗК та ХА також не доведена, що зумовлює потребу в подальших дослідженнях.

ОЖИРІННЯ



Ожиріння стабільно пов'язане з ХА, хоча точні механізми впливу надлишкової маси тіла на когнітивні функції дотепер не встановлені. Жирову тканину вважають ендокринним органом, здатним секретувати фактори, які регулюють фізіологічні функції. Одним з таких факторів є адипонектин, зниження рівня якого в сироватці крові обернено пов'язано з тяжкістю нейродегенерації.

Рецептори до адипонектину було виявлено в гіпоталамусі та базальному ядрі Мейнерта, що вказує на потенційну нейрозахисну роль цього медіатора.

Патогенез ХА передбачає дисрегуляцію сигнального шляху AMPK в мозку, що, своєю чергою, зумовлює фосфорилування τ -білка та відповідні зміни в мозку. Впливаючи на шлях AMPK, адипонектин підвищує чутливість нейронів до інсуліну, натомість хронічний дефіцит адипонектину інгібує AMPK, знижує чутливість нейронів до інсуліну та спричиняє розвиток ХА в експериментальних умовах.

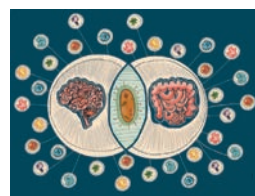
Адипонектину також притаманна антиапоптозна роль, яка реалізується шляхом активації ферменту церамідази та, як наслідок, підвищення рівня його метаболіту, сфінгозину-1-фосфату, який бере участь у підтримці виживаності клітин. Сфінгозин-1-фосфат є потужним нейрозахисним фактором, що захищає від апоптозу, індукованого розчинним β A, а також бере участь у процесах консолідації пам'яті.

МІКРОБІОМ

Кишківник ссавців населений понад 1000 різних видів бактерій, чотири основні групи яких представлені відділами *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* та *Proteobacteria*. За фізіологічних умов мікробіота кишечника відіграє важливу роль у травленні, ангиогенезі, синтезі вітамінів, а також у дозріванні, розвитку та навчанні імунної системи господаря. Вживання антибіотиків, погані харчові звички, надмірне споживання алкоголю, куріння та стреси послаблюють дію корисних кишкових бактерій або змінюють склад мікробіому. Мікробіом пацієнтів з НДЗ суттєво відрізняється від мікробіому здорових людей.

Між кишківником і ЦНС існує потужний двосторонній зв'язок, який має назву осі «кишківник –

мозок». Ця вісь інтегрує периферичну функцію кишківника з емоційними функціями та когнітивними центрами мозку через нейронні, гормональні, імунні й метаболічні шляхи.



Бактерії кишківника чутливі до нейротрансмітерів, які надсилає мозок, але водночас ці бактерії виробляють моноаміни й амінокислоти, котрі досягають центральних нейронів через лімфатичну систему та впливають на їхню активність. Бактерійний метаболіт триметиламін-N-оксид (ТМАО) бере участь у патогенезі ХА, оскільки збільшує активність β -секретази й таким чином посилює накопичення β A. Підвищуючи вивільнення іонів кальцію з внутрішньоклітинних депо, ТМАО індукує гіперреактивність тромбоцитів. У результаті цього збільшується вироблення β A в тромбоцитах і посилюється його переміщення з кровообігу в мозок. Коротколанцюгові жирні кислоти та ТМАО також впливають на зміни проникності гематоенцефалічного бар'єра. У літніх пацієнтів останній має підвищену проникність, що пов'язано з ризиком зараження патогенними мікроорганізмами. Бактерії в мозку індукують імунну відповідь, активуючи мікроглію. Активовані клітини мікроглії виробляють запальні медіатори (IL-1 β , -6, ФНП- α , індукцибельну NO-синтазу, активні форми кисню тощо), що спричиняють некроз і апоптоз допамінергічних нейронів у ЦНС.

Склад і кількість бактерій, присутніх у кишківнику, впливають на функцію мозку. Для ХА характерне зменшення різноманіття мікробіому з переважанням прозапальних видів. Зокрема, спостерігаються підвищення відносної кількості *Bacteroidetes* і зниження відносної кількості *Firmicutes*. Підвищена кількість *Bacteroidetes* збільшує транслокування ліпополісахариду з кишківника в системний кровообіг, що призводить до запалення. Експериментальні дослідження показали, що трансплантація мікробіоти, отриманої від старих мишей, прискорює розвиток ХА в молодих тварин. Аналогічно трансплантація мікробіоти пацієнтів з ХА молодим щурам спричиняла розвиток основних симптомів ХА та порушення нейрогенезу в гіпокампі.

Дослідження свідчать, що між першим відкладенням бляшок β A в мозку та появою симптомів ХА минає щонайменше 10 років. Однак уже на доклінічній стадії ХА в пацієнтів відзначаються інші склад мікробіому та функціональний потенціал мікроорганізмів. Цікаво, що партнери пацієнтів з ХА мають підвищений ризик розвитку спонтанної форми деменції. Оральна та кишкова мікрофлора партнерів пацієнтів з ХА відрізнялася від здорової в контрольній групі та нагадувала мікрофлору пацієнтів з ХА, що свідчить про передачу мікрофлори.

Подібні результати були отримані й в експериментах на тваринах.

Найвідоміша група ліків, що впливає на обсяг і склад мікрофлори кишківника, – це антибіотики. Вважається, що амоксицилін, рапаміцин, рифампіцин, доксициклін і міноксиклілін покращують когнітивну функцію та зменшують накопичення гіперфосфорильованого т-білка й розпад βА, натомість стрептозоцин, ампіцилін і цефепім асоціюються з дефіцитом пам'яті, сплутаністю свідомості та зниженням рівня свідомості. Крім того, стрептозоцин у дослідженнях на тваринах показав здатність індукувати спорадичну ХА. Істотний вплив на мікрофлору кишківника притаманний також метформіну, інгібіторам протонної помпи, статинам, проносним засобам, антидепресантам і антипсихотикам.

У наш час зростає увага до пробіотиків і пребіотиків як ад'ювантної терапії ХА. Найпоширенішими пробіотиками є молочнокислі бактерії, особливо лактобактерії, ентерококи, стрептококи, біфідобактерії та деякі дріжджі (*Saccharomyces boulardii*), а пребіотиками – β-глюкани, лактулоза, мелібіоза, мананолігосахарид. Дослідження свідчать, що вживання *Bifidobacterium breve* A1 може покращувати когнітивні функції, зменшувати запалення в гіпокампі та пригнічувати імунореактивні гени, індуковані амілоїдом. Кілька досліджень продемонстрували позитивні ефекти збалансованої дієти, багатої на пребіотики та пробіотики, в затримці когнітивного спаду та зменшенні ризику ХА. Ба більше, дієта, багата на ферментовані молочні продукти, поліпшувала когнітивні функції в пацієнтів з уже встановленим діагнозом ХА.

Корисною в лікуванні ХА може бути й середземноморська дієта, багата на фрукти, овочі та бобові. Така дієта може модулювати склад кишкового мікробіому, збільшувати рівень коротколанцюгових жирних кислот у калі та зменшувати рівень ТМАО в сечі. Середземноморська дієта має протизапальний ефект, що пов'язано з підвищенням кількості *Bacteroidetes* і *Clostridium*, зниженням кількості *Proteobacteria* та *Bacillaceae*.

Як можливий варіант терапії ХА розглядають і фекальну трансплантацію. У дослідженнях на тваринах показано, що трансплантація кишкової мікробіоти знижує вираженість когнітивних порушень, зменшує рівень βА, запобігає гіперфосфорильованому т-білку. У деяких дослідженнях було також продемонстровано зниження рівнів прозапальних маркерів, збільшення синаптичної пластичності, вироблення коротколанцюгових жирних кислот. Проте використання фекальної трансплантації в пацієнтів з ХА наразі вивчене недостатньо.

Хоча провідними ланками патогенезу ХА є накопичення відкладень βА та гіперфосфорильованого т-білка, в прогресуванні захворювання вагому роль відіграє порушення синаптичної передачі між нейронами. Уже згадуваний мікробний метаболіт ТМАО може несприятливо впливати на синаптичну пластичність, що підкреслює важливість мікробіому в патогенезі ХА.

Серед численних ролей кишкового мікробіому в підтримці гомеостазу організму варто відзначити взаємозв'язок між мікробіотою та мітохондріями. Ці органели виробляють аденозинтрифосфат, необхідний для фізіологічного функціонування організму, беруть участь у передачі метаболічних і стресових сигналів, чутливі до метаболітів. З віком склад мікробіому втрачає різноманітність і кількість, що впливає на функцію мітохондрій і вироблення енергії в клітинах кишківника. У результаті цього зменшується цілісність міжклітинних з'єднань, що полегшує проникнення в стінку кишківника бактерійних продуктів, як-от ліпополісахарид, і розвиток нейрозапалення.

Гормони також відіграють роль у патогенезі ХА шляхом регулювання енергетичного балансу та споживання їжі. Грелін, нейротрофічний пептидний гормон, що виділяється в організмі під час голодування, має нейрозахисний ефект через вплив на мітохондріальне дихання. При ХА погіршення пам'яті та здатності до навчання значною мірою асоційоване з віковим зниженням рівня греліну в плазмі крові.

Іншим чинником, який лежить в основі патогенезу ХА, є дефектний процес протеолізу, що призводить до накопичення шкідливих відкладень. Ubiquitin-протеасомна система є основною внутрішньоклітинною системою, яка видаляє неправильно складені білки, тому порушення роботи цієї системи спричиняє накопичення аномального βА, що характерно для нейронів у разі ХА.

ВИСНОВКИ

З огляду на наведені дані ХА є значно ширшим поняттям, аніж просто хвороба ЦНС. У патогенезі ХА вагому роль відіграють хвороби травної системи від пародонтиту до ЗЗК. Важливий зв'язок з ХА притаманний мікробіому (як кишковому, так і оральному), оскільки порушення кількісно-якісного мікробного складу можуть впливати на розвиток деменції, зумовлювати порушення синаптичної функції та спорадичну ХА. Розуміння зв'язку між кишківником і мозком є ключем до відкриття нових методів лікування ХА.

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.