

УДК 57.579.61/616-093

Ивахнюк Татьяна Васильевна, к.б.н., ассистент кафедры общественного здоровья медицинского института Сумского государственного университета, ул. Санаторная 31, г. Сумы, 40018, Украина; e-mail: tivakhnjuk@gmail.com; конт. тел. (0542)66-17-62

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5851-2218>

Моложавая Ольга Станиславовна, к.б.н., доцент, кафедра микробиологии и иммунологии КНУ им. Т.Г. Шевченко, ул. Владимирская, 64/13, г. Киев, 01601, Украина; e-mail: omolozhavaya@ukr.net; конт. тел (044) 5213231

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3177-647X>

Макаренко Александр Николаевич, доктор медицинских наук, академик МАОН, профессор кафедры психологии ПрАТ «ВНЗ «МАУП»; 02000, ул. Фрометовская, 2, г. Киев, Украина; +38 063) 352-73-68

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ

Аннотация

Постановка проблемы. Изучение вопроса взаимоотношений между кишечником и мозгом при болезни Альцгеймера (БА) на сегодняшний день является актуальным.

Анализ последних исследований. По заключению экспертов Всемирной организации здравоохранения, БА является наиболее частой причиной слабоумия в пожилом и старческом возрасте. В настоящее время появляется все большее количество свидетельств того, что иммунная система вовлечена в развитие болезни Альцгеймера (БА). Наблюдается грандиозная и необратимая атрофия зоны распознавания, анализа и сохранения

информации в соответствующих отделах головного мозга. Недавние исследования выявили участие нейровоспаления в патогенезе БА.

Формулировка цели статьи. Цель - изучить качественный и количественный состав кишечной микрофлоры пациентов с БА.

Изложение основного материала. Анализируя результаты микробиологического исследования испражнений пациентов с БА, нами было установлено, что у 100 % обследуемых пациентов выявлены качественные и количественные дисбиотические изменения кишечника разных степеней проявлений: в $38,1 \pm 0,04$ % случаев регистрировался дисбактериоз I степени; в $28,6 \pm 0,03$ % - II степени и в $33,3 \pm 0,03$ % - III степени.

Выводы и перспективы дальнейших исследований. У $25,0 \pm 0,1$ % пациентов 1 группы в анамнезе регистрировалась кишечная дисфункция, которая проявлялась в виде диареи. У пациентов 2-й и 3-й групп были зафиксированы субкомпенсированные и декомпенсированные формы дисбиоза соответственно, которые характеризовались увеличением степени обсеменения кишечника УПМ и снижением колонизационной резистентности опосредованной индигенной микрофлорой. Перспективами дальнейших исследований является изучение иммунного статуса пациентов с БА; проведение *in vivo* исследований по влиянию собственной микрофлоры на характер и скорость корректировки микробиома при дисбиозах кишечника в сравнении с пробиотической терапией.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, микрофлора кишечника, индигенная микрофлора.

Анотація

Постановка проблеми. Вивчення питання взаємовідносин між кишечником і мозком при хворобі Альцгеймера (БА) на сьогоднішній день є актуальним.

Аналіз останніх досліджень. За висновком експертів Всесвітньої

організації охорони здоров'я, БА є найчастішою причиною недоумства в літньому і старечому віці. В даний час з'являється все більша кількість свідчень того, що імунна система залучена в розвиток хвороби Альцгеймера (БА). Спостерігається грандіозна і необоротна атрофія зони розпізнавання, аналізу та збереження інформації у відповідних відділах головного мозку. Недавні дослідження виявили участь нейрозапалення в патогенезі БА.

Формулювання мети статті. Мета - вивчити якісний і кількісний склад кишкової мікрофлори хворих на бронхіальну астму.

Виклад основного матеріалу. Аналізуючи результати мікробіологічного дослідження випорожнень хворих на бронхіальну астму, нами було встановлено, що у 100% обстежуваних пацієнтів виявлено якісні та кількісні дисбіотичні зміни кишечника різних ступенів проявів: у $38,1 \pm 0,04\%$ випадків реєструвався дисбактеріоз I ступеня; в $28,6 \pm 0,03\%$ - II ступеня і в $33,3 \pm 0,03\%$ - III ступеня.

Висновки і перспективи подальших досліджень. У $25,0 \pm 0,1\%$ пацієнтів 1 групи в анамнезі реєструвалася кишкова дисфункція, яка проявлялася у вигляді діареї. У пацієнтів 2-ї і 3-ї груп були зафіксовані субкомпенсовані і декомпенсовані форми дисбіозу відповідно, які характеризувалися збільшенням ступеня обсіменіння кишечника УПМ і зниженням колонізаційної резистентності опосередкованої індигенної мікрофлорою. Перспективами подальших досліджень є вивчення імунної статусу хворих на бронхіальну астму; проведення *in vivo* досліджень щодо впливу власної мікрофлори на характер і швидкість коригування мікробіома при дисбіозах кишечника в порівнянні з пробіотичною терапією.

Ключові слова: хвороба Альцгеймера, мікрофлора кишечника, індигенна мікрофлора.

Annotation

Formulation of the problem. The study of the relationship between the intestines and the brain in Alzheimer's disease (BA) is relevant today.

Analysis of recent research. According to experts of the World Health Organization, BA is the most common cause of dementia in the elderly and the elderly. Nowadays there is an increasing number of evidence that the immune system is involved in the development of BA disease. There is a grandiose and irreversible atrophy of the zone of recognition, analysis and preservation of information in the corresponding sections of the brain. Recent studies have shown the involvement of neuro-spasm in the pathogenesis of asthma.

Formulating the purpose of the article. The purpose - to study the qualitative and quantitative composition of the intestinal microflora of patients with bronchial asthma.

Presenting main material. Analyzing the results of the microbiological study of feces in patients with bronchial asthma, we found that in 100% of the patients examined, qualitative and quantitative dysbiotic changes of the intestine of various degrees of manifestations were revealed: in the cases of grade I dysbiosis recorded in $38,1 \pm 0,04\%$ of cases; in $28,6 \pm 0,03\%$ - II degree and in $33,3 \pm 0,03\%$ - the third degree.

Conclusions and perspectives of further research. In $25,0 \pm 0,1\%$ of patients in group 1, an intestinal dysfunction, which was manifested as diarrhea, was recorded in history. In patients of the 2nd and 3rd groups, subcompensated and decompensated forms of dysbiosis were reported jointly, characterized by an increase in the degree of colonization of the intestines of the UPM and a decrease in colonization resistance mediated by an indigenous microflora. Prospects for further research are the study of the immune status of patients with bronchial asthma; conducting in vivo studies on the influence of its own microflora on the nature and rate of microbioma correction in intestinal dysbiosis in comparison with probiotic therapy.

Key words: Alzheimer's disease, intestinal microflora, indigenous microflora.

Постановка проблемы. В литературных данных о болезни Альцгеймера (БА) освещена информация этиологии и патогенеза данного заболевания, факторах повышающих риск развития БА, комплексных методах диагностики и терапии БА. Изучение вопроса взаимоотношений между кишечником и мозгом, то есть так называемой кишечно-мозговой оси (gut-brain-axis), с помощью которой мозг осуществляет модулирующее влияние на функции ЖКТ, а кишечник – наоборот, регулирует проницаемость некоторых веществ через слизистую кишечника, на сегодняшний день является актуальным.

Анализ последних исследований. Болезнь Альцгеймера (БА) – широко распространенное заболевание во всем мире. По заключению экспертов Всемирной организации здравоохранения, БА является наиболее частой причиной слабоумия в пожилом и старческом возрасте. Глобальная распространенность деменции в мире (с преимущественным удельным весом БА), по данным 2010 г., составляет 35,6 миллионов лиц и будет практически удваиваться каждые 20 лет до 65,7 миллионов в 2030 и 115,4 миллионов в 2050 г. Особенно резкое увеличение пациентов произойдет в странах со средним и низким уровнем дохода. Распространенность заболевания возрастает по мере увеличения возрастной категории. В группе лиц старше 65 лет количество больных удваивается каждые пять лет. В условиях меняющейся демографической ситуации с прогнозируемым постарением населения во всем мире проблема БА приобретает особую актуальность и социально-экономическую значимость [1].

На сегодняшний день описано более 100 причин развития деменции. Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенной причиной деменции – на нее приходится 60–70% всех случаев. Социально-экономическое бремя деменции также обусловлено тем, что деменция, поражая больного, оказывает физическое, психологическое, социальное и экономическое воздействие на людей, осуществляющих уход, семью и общество. Высокая распространенность в сочетании с огромной социально-экономической ролью делает деменцию одним из приоритетных нарушений

здоровья в рамках Программы ВОЗ. Отличительной особенностью всех деменций является хроническое, неуклонно прогрессирующее течение. Все современные средства антидементной терапии позволяют только снизить темпы прогрессирования заболевания. Невозможность остановить и обратить вспять процесс снижения когнитивной функции на этой стадии приводит к поиску новых стратегий терапии. В связи с этим основные исследования сейчас направлены на поиск факторов, способных предотвратить развитие деменции [2].

Согласно современным представлениям, БА является протеинопатией, развивающейся вследствие нарушения метаболизма белка – предшественника амилоида и тау-белка. Ключевым патологическим событием является потеря белком его нормальной конформации, что приводит к накоплению олигомеров, состоящих из нескольких пептидов, которые в свою очередь объединяются в промежуточные формы агрегатов и, наконец, образуют нерастворимые агрегаты. Растворимые олигомеры и промежуточные продукты агрегации являются наиболее токсичными для нервных клеток, тогда как конечные продукты агрегации относительно инертны. Это характерно как для β -амилоида (A β), так и для тау-белка [3].

В настоящее время появляется все большее количество свидетельств того, что иммунная система вовлечена в развитие болезни Альцгеймера (БА), хотя все же остается невыясненным, как именно.

Существуют данные, согласно которым тау-гипотеза акцентируется на том, что гиперфосфорилирование тау-белка запускает патологический каскад в нейронах, начиная с дезинтеграции микротрубочек аксона и заканчивая коллапсом всей транспортной системы нейрона [4-6]. В целом БА характеризуется снижением количества синаптических контактов и уменьшением пула функциональных нейронов в коре мозга и центральной субкортикальной зоне, что приводит к деградации нейрональной сети. Другими словами, наблюдается грандиозная и необратимая атрофия зоны распознавания, анализа и сохранения информации в соответствующих отделах головного мозга.

Недавние исследования выявили участие нейровоспаления в патогенезе БА. В частности, было установлено, что повышение содержания интерлейкина-6 (IL-6) и С-реактивного белка в сыворотке крови ассоциируется с ухудшением познавательных способностей у пациентов с БА [7-8]. Имеются данные о непосредственном участии фактора некроза опухоли-а (TNF-a) и интерлейкина-1b (IL-1b) в развитии амилоидоза путём стимуляции всего каскада цитокинов [9].

Постановка основного задания. Изучить качественный и количественный состав кишечной микрофлоры пациентов с БА.

Изложение основного материала. Состояние микрофлоры кишечника определяли согласно общепринятым методическим указаниям [10]. Изучение состояния микрофлоры кишечника было обусловлено тем, что нормальная микрофлора кишечника выполняет многочисленные взаимосвязанные функции по поддержанию гомеостаза организма, наряду с его другими органами и системами. Одна из основных функций кишечной нормофлоры – барьерная, в первую очередь – защита от посторонней микробиоты, попадающей в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Эту функцию обеспечивают несколько механизмов: активизация синтеза антител в слизистой оболочке кишечника; выработка веществ, подавляющих условно-патогенную микрофлору (УПМ) и даже патогенную; блокировка адгезии посторонней микрофлоры на слизистой оболочке толстой кишки; конкурентные отношения в захвате питательных веществ [11].

С целью сравнения всех изучаемых показателей в исследование были включены в качестве группы контроля (референтной группы) пожилые люди (n = 21) возрастом $72 \pm 0,3$ года без диагноза БА, сахарного диабета, инфекционных патологий.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 с использованием параметрического t-критерия Стьюдента.

Анализируя результаты микробиологического исследования испражнений пациентов с БА, нами у 100 % обследуемых пациентов

выявлены качественные и количественные дисбиотические изменения кишечника разных степеней проявлений: в $38,1 \pm 0,04$ % случаев регистрировался дисбактериоз I степени; в $28,6 \pm 0,03$ % - II степени и в $33,3 \pm 0,03$ % - III степени.

Согласно полученным данным по качественному и количественному составу микробиоты кишечника все пациенты с БА были условно разделены на три (3) группы:

1 группу ($n = 8$; $38,1 \pm 0,04$ %) составили пациенты с БА и дисбиотическими нарушениями кишечника I степени;

2 группу ($n = 6$; $28,6 \pm 0,03$ %) - пациенты с БА и дисбиотическими нарушениями кишечника II степени;

3 группу ($n = 7$; $33,3 \pm 0,03$ %) - пациенты с БА и дисбиотическими нарушениями кишечника III степени.

Необходимо отметить, что дисбиотические нарушения микрофлоры кишечника I степени у пациентов с БА (1-я группа), в $75,0 \pm 0,1$ % случаев носили латентный, компенсированный характер, который характеризовался незначительными количественными изменениями в факультативно-аэробной и индигенной (бифидо-, лактофлоры) части кишечной микрофлоры, а также отсутствием кишечных дисфункций по данным анамнеза. У остальных пациентов данной группы ($25,0 \pm 0,1$ %) в анамнезе регистрировалась кишечная дисфункция, которая проявлялась в виде диареи.

У пациентов 2-й группы со II степенью дисбиотических изменений ($28,6 \pm 0,03$ %) были зафиксированы субкомпенсированные формы дисбиоза: параллельно с количественными, наблюдались и качественные изменения популяции *Escherichia coli* (в сравнении с показателями референтной группы), а именно наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) количественное увеличение *Escherichia coli* с низкой ферментативной активностью (до 7 – 10 % от общего количества *E. coli*) и достоверное снижение ($p < 0,05$), по сравнению с показателями референтной группы, степени обсеменения кишечника *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью до 5×10^5 КОЕ/г.

Кроме указанных изменений в микрофлоре кишечника данных пациентов выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение степени обсеменения кишечника условно-патогенными бактериями – *Klebsiella* spp. до 5×10^5 КОЕ/г (показатель референтной группы $\leq 10^4$ КОЕ/г); *Proteus* spp. до 5×10^4 КОЕ/г (показатель референтной группы $\leq 10^4$ КОЕ/г); *Citrobacter* spp. до 3×10^4 КОЕ/г (показатель референтной группы $\leq 10^3$ КОЕ/г); у $66,7 \pm 0,02$ % пациентов с БА данной группы были изолированы гемолитические формы стафилококков – *Staphylococcus aureus* в количестве $3 \times 10^3 - 5 \times 10^3$ КОЕ/г (показатель референтной группы $0 - < 10^2$ КОЕ/г). У всех пациентов данной группы в анамнезе зафиксированы нарушения в функционировании ЖКТ.

У $33,3 \pm 0,03$ % обследуемых пациентов с БА зафиксированы дисбиотические нарушения III степени (декомпенсированная форма). У таких пациентов с БА выявлено достоверное ($p < 0,05$), по сравнению с показателями референтной группы, снижение степени обсеменения кишечника облигатными анаэробными бактериями – *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., при чем данные показатели были ниже от показателей референтной группы в 2 – 3,5 раза. Следует отметить, что у $71,4 \pm 0,02$ % регистрировалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение степени обсеменения кишечника *Clostridium* spp., а именно *C. difficile* до 10^6 КОЕ/г (показатель референтной группы $\leq 10^5$ КОЕ/г). У пациентов 3-й группы кишечная микрофлора характеризовалась резким качественным и количественным ($p < 0,05$) уменьшением степени обсеменения *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью до $1,6 \times 10^4$ КОЕ/г (показатель референтной группы $10^7 - 10^8$ КОЕ/г) и количественным доминированием УПМ: *Klebsiella* spp.; *Proteus* spp.; *Citrobacter* spp.; *Enterococcus* spp., *S. aureus*, *Morganella* spp., *Providencia* spp., *Hafnia* spp., *Candida* spp. – суммарный показатель степени обсеменения составлял $> 10^8$ КОЕ/г (суммарный показатель степени обсеменения УПМ кишечника людей референтной группы составлял $10^4 - 3 \times 10^4$ КОЕ/г).

Анализируя качественный и количественный состав индигенной микробиоты пациентов с БА 2-й и 3-й групп установлено, что

количественное содержание *Lactobacillus* spp. и *Bifidumbacterium* spp. достоверно уменьшалось ($p < 0,05$) по сравнению с показателями референтной группы. Наименьшее количество *Lactobacillus* spp. было зарегистрировано у пациентов с БА с III степенью дисбиоза и составляло $\lg 4,48 \pm 0,15$ КОЕ/г, а *Bifidumbacterium* spp. - у пациентов со II степенью дисбиоза - $\lg 3,7 \pm 0,2$ КОЕ/г.

Имеются сведения [12-13], что бифидобактерии являются «поставщиком» ряда незаменимых аминокислот, в т.ч. триптофана, витаминов, установлена их антиканцерогенная и антимуtagenная активность, способность снижать уровень холестерина в крови. Продуцируемые бифидобактериями кислоты, бактериоцины препятствуют проникновению микробов в верхние отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и способствуют формированию неспецифической врожденной резистентности [12]. В процессе метаболизма, лактобактерии продуцируют органические кислоты (главным образом, молочную), перекиси, антибиотики и бактериоцины. Образование этих компонентов расценивается как критерий антагонистической активности лактобацилл, что обеспечивает их антибактериальный эффект по отношению к представителям патогенной и условно-патогенной флоры [14, 15]. Имеются также давние научные данные [16], что лактобациллы (в частности *Lactobacillus* GG), обладают выраженной способностью предотвращать обострение язвенного колита, вызываемого *C. difficile*, оказывать выраженный терапевтический эффект при диарее новорожденных, различной патологии.

В литературных источниках [11] существует информация о том, что дисбактериоз – это не болезнь, а лишь отклонение одного из параметров гомеостаза. Он всегда вторичен, хотя может выступать в качестве начального этапа формирования заболеваний или же усугублять их течение. В МКБ-10 (Международная классификация болезней 10-го пересмотра) отсутствует рубрика для обозначения дисбактериоза и многие клиницисты, особенно зарубежные, практически не используют этот термин, предпочитая указывать конкретные клинические ситуации, связанные с нарушениями кишечной

микрофлоры, например, синдром избыточного бактериального роста, антибиотикоассоциированная диарея и т. д.

По нашему мнению, такие качественные и количественные изменения в составе микрофлоры кишечника у пациентов с БА носят серьезный и комбинированный характер. Увеличение степени обсеменения кишечника УПМ на фоне снижения количества индигенной (*Lactobacillus* spp. и *Bifidumbacterium* spp.) микрофлоры нарушает взаимосвязь между составляющими кишечно-мозговой оси (gut-brain-axis), а также могут формировать другие патологии, например тот факт, что у $71,4 \pm 0,02$ % пациентов 3-й группы регистрировалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение степени обсеменения кишечника *C. difficile* до 10^6 КОЕ/г на фоне критического снижения степени обсеменения *Lactobacillus* spp. может привести к обострению уже существующего или образованию язвенного колита, вызываемого *C. difficile* (язвенный колит в анамнезе был выявлен у $57,1 \pm 0,2$ % пациентов 3-й группы).

Известно [17], что основными составляющими компонентами микробиота-кишечник-мозг является центральная нервная система (ЦНС), нейроэндокринная и нейроиммунная системы, симпатическая и парасимпатическая вегетативная нервная система, нервная система кишечника, и конечно, совокупность кишечной микробиоты. Эти компоненты взаимодействуют друг с другом с образованием сложной многофакторной сети. С помощью этой оси сигналы от головного мозга могут влиять на двигательную, сенсорную и секреторную активность кишечника, и наоборот, висцеральные сигналы из кишечника, опосредуемые микробиотой, влияют на функции мозга.

Классический сигнальный путь кишечный микробиом-ЦНС функционирует с помощью регуляторных механизмов процессов питания и насыщения [18, 19]. Одним из центральных механизмов взаимодействия микрофлоры и ЦНС является влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС). Бактерии кишечника посредством модуляции данной оси влияют на функционирование целостного мозга.

Показано, что постнатальная микробная колонизация организма определяет, во многом, и развитие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [20]. В случае с пациентами с БА, модуляция данной оси нарушена, в связи с установленным нарушением как качественного, так и количественного состава микробиоты кишечника.

Кроме всего выше перечисленного, есть еще немало эффектов микробиоты кишечника на различные системы и органы, например, бактериальная кишечная микрофлора может непосредственно влиять на ЦНС через продукцию активных медиаторов: серотонина, мелатонина, гамма-аминомасляной кислоты, катехоламинов, гистамина и ацетилхолина, часть из которых являются основными нейромедиаторами и могут влиять не только на кишечную нервную систему, но и в первую очередь – на центральную нервную систему [21].

Важной функцией нормофлоры является участие в формировании иммунобиологической реактивности макроорганизма. Обязательная микрофлора кишечника способствует синтезу иммуноглобулинов М, А и G, стимулирует созревание лимфоидного аппарата, участвует в продукции интерферонов, лизоцима, веществ противоопухолевой защиты, регулирует баланс между про- и противовоспалительными цитокинами. Лактобактерии стимулируют фагоцитарную активность нейтрофилов, макрофагов, синтез иммуноглобулинов и образование интерферонов, интерлейкина-1. Бифидобактерии регулируют функции гуморального и клеточного иммунитета, препятствуют разрушению секреторного иммуноглобулина А (белка, который участвует в обеспечении местного иммунитета и является важнейшим маркером иммунного ответа), стимулируют интерферонообразование, вырабатывают лизоцим, который угнетает размножение и рост патогенных бактерий [11].

Выводы и перспективы дальнейших исследований. По результатам микробиологического обследования 21 пациента с БА установлено, что у 100 % обследуемых пациентов выявлены качественные и количественные дисбиотические изменения кишечника разной степени

проявлений: в $38,1 \pm 0,04$ % случаев регистрировался дисбактериоз I степени; в $28,6 \pm 0,03$ % - II степени и в $33,3 \pm 0,03$ % - III степени.

В $75,0 \pm 0,1$ % случаев среди пациентов 1-й группы дисбиотические нарушения микрофлоры кишечника носили латентный, компенсированный характер, который характеризовался незначительными количественными изменениями в факультативно-аэробной и индигенной части кишечной микрофлоры. У $25,0 \pm 0,1$ % пациентов 1 группы в анамнезе регистрировалась кишечная дисфункция, которая проявлялась в виде диареи.

У пациентов 2-й и 3-й групп были зафиксированы субкомпенсированные и декомпенсированные формы дисбиоза сообшественно, которые характеризовались увеличением степени обсеменения кишечника УПМ и снижением колонизационной резистентности опосредованной индигенной микрофлорой.

Важной функцией нормофлоры является участие в формировании иммунобиологической реактивности макроорганизма. Облигатная микрофлора кишечника способствует синтезу иммуноглобулинов М, А и G, стимулирует созревание лимфоидного аппарата, участвует в продукции интерферонов, лизоцима, веществ противоопухолевой защиты, регулирует баланс между про- и противовоспалительными цитокинами. Лактобактерии стимулируют фагоцитарную активность нейтрофилов, макрофагов, синтез иммуноглобулинов и образование интерферонов, интерлейкина-1. Бифидобактерии регулируют функции гуморального и клеточного иммунитета, препятствуют разрушению секреторного иммуноглобулина А (белка, который участвует в обеспечении местного иммунитета и является важнейшим маркером иммунного ответа), стимулируют интерферонообразование, вырабатывают лизоцим, который угнетает размножение и рост патогенных бактерий [11].

В настоящее время в медицине отдается предпочтение персонифицированной (индивидуальной) профилактике и терапии инфекционных заболеваний и дисбиоза кишечника в том числе.

Учитывая все вышеизложенное, перспективами дальнейших исследований является изучение иммунного статуса пациентов с БА; проведение *in vivo* исследований по влиянию собственной микрофлоры на характер и скорость корректировки микробиома при дисбиозах кишечника в сравнении с пробиотической терапией.

Список использованных источников.

1. Бачинская Н.Ю. Болезнь Альцгеймера / Н.Ю. Бачинская // Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. – № 1. – 2013. – С. 88–102.
2. Боголепова А.Н. Болезнь Альцгеймера и сахарный диабет / А.Н. Боголепова // Медицинский совет. – № 18. – 2015. – С. 36–40.
3. Кухарский М.С. Молекулярные аспекты патогенеза и современные подходы к фармакологической коррекции Болезни Альцгеймера / М.С. Кухарский, Р.К. Овчинников, С.О. Бачурин // Журнал неврологии и психиатрии. – № 6. – 2015. – С. 103–111.
4. Avila J. Role of tau protein in both physiological and pathological conditions / J. Avila, J.J. Lucas, M. Perez, F. Hernandez // *Physiol. Rev.* – Vol 84. – 2004. – P. 361–384.
5. Alonso A.C. Polymerization of hyperphosphorylated tau into filaments eliminates its inhibitory activity / A.C. Alonso, B. Li, I. Grundke-Iqbal, K. Iqbal // *PNAS.* – Vol. 103(23). – 2006. – P. 8864–8869.
6. Соколік В.В. Молекулярні засади тауопатії у патогенезі хвороби Альцгеймера / Соколік В.В. // Матеріали *XII* Конгресу. Світової федерації українських лікарських товариств. – Івано-Франківськ, 2008. – С. 259–260.
7. McGeer E.G. Inflammatory process in Alzheimer's disease / E.G. McGeer, P.L. McGeer // *Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry.* – Vol. 27(5). – 2005. – P. 741–749.
8. Shaftel S.S. Sustained hippocampal IL-1 beta overexpression mediates chronic neuroinflammation and ameliorates Alzheimer plaque pathology / S. S. Shaftel, S. Kyrkanides, J. A. Olschowka // *J. Clin. Invest.* – Vol. 117(6). – 2007. – P. 1595–1604.

9. Akama K.T. Beta-amyloid stimulation of inducible nitric-oxide synthase in astrocytes is interleukin-1beta- and tumor necrosis factor-alpha ... and involves a TNFalpha receptor-associated factor- and NFkappaB-inducing kinase-dependent signaling mechanism / K.T. Akama, L.G. Van Eldic // *J. Biolog. Chemistry*. – Vol. 275(11). – 2000. – P. 7913–7924.

10. МУ «Микробиологическая диагностика дисбактериоза кишечника. – М. – 2007. – 70 с.

11. Кишечная микрофлора : роль в поддержании здоровья и развитии патологии, возможности коррекции : учеб.-метод. пособие / Р. В. Хурса, И. Л. Месникова, Я. С. Микша. – Минск : БГМУ, 2017. – 36 с.

12. Reddy B.S. Inhibitory effect of *Bifidobacterium longum* on colon, mammary, and liver carcinogenesis induced by 2-amino-3-methylimidazo-4,5 quinoline, a food mutagen / B.S. Reddy, A. Rivenson // *Cancer Res*. – 1993. – Vol. 53. – P. 3914–3918.

13. Sreekumar O. The antimutagenic of properties of a polysaccharide produced by *Bifidobacterium longum* and its cultured milk against some heterocyclic amines / O. Sreekumar, A. Hosono // *Can. J. Microbiol*. – 1998. – Vol. 44. – P. 1029–1036.

14. The effect of fermented milk containing *Lactobacillus casei* on the immune response to exercise / P.Pujol, J. Huguet, M.Banquells et al. // *Sport. Med. Training Rehab*. – 2000. – Vol. 6. – P. 1–15.

15. Goldin B.R. The effect of milk and lactobacillus feeding on human intestinal bacterial enzyme activity / B. R. Goldin, S. Gorbach // *J. Clin. Nutral*. – 1984. – Vol. 6. – P. 756–761.

16. A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and *Lactobacillus GG* for treatment of acute diarrhoea / A.V.Shornikova, E.Isolauri, L.Burkanova et al. // *Acta Paediatr*. – 1997. – Vol. 86. – P. 460–465.

17. O'Mahony S.M. Maternal separation as a mode of brain-gut axis dysfunction / S.M. O'Mahony, N.P. Hyland, T.G. Dinan et al. // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2011. – Vol. 214. – P. 71–88.

18. Бондаренко В.М. Значение нервной системы при воспалительных заболеваниях кишечника / В.М. Бондаренко, Е.В. Рябиченко // Журн. микробиол. – 2011. - № 1. – С. 92–100.

19. Wang Yan. The role of microbiome in central nervous system disorders / Yan Wang, Lloyd H. Kasper// *Brain Behav Immun.* – 2014. – Vol. 38. – P. 1–12.

20. Sudo N. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary - adrenal system for stress response in mice / N. Sudo, Y. Chida, Y. Aiba [et al.] // *J Physiol.* – 2004. - Vol. 558 (1). - P. 263–275.

21. The QseC sensor kinase: a bacterial adrenergic receptor / M.B. Clarke, D.T. Hughes, C. Zhu et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2006. – Vol. 103. – P. 10420–10425.

References.

1. Bachinskaya, N.Yu. (2013), “Alzheimer's disease”, *Journal of Neurology*. *B.M. Mankovsky*, vol. 1, pp. 88–102.

2. Bogolepova, A.N. (2015), “Alzheimer's disease and diabetes mellitus”, *Medical Council.*, vol. 18, pp. 36–40.

3. Kukharskiy, M.S. Ovchinnikov, R.K. and Bachurin, S.O (2015), “Molecular aspects of pathogenesis and modern approaches to pharmacological correction of Alzheimer's disease”, *Journal of Neurology and Psychiatry*, vol. 6, pp. 103–111.

4. Avila, J. Lucas, J.J. Perez, M. and Hernandez F. (2004), “Role of tau protein in both physiological and pathological conditions”, *Physiol. Rev.*, vol. 84, pp. 361–384.

5. Alonso, A.C. Li, B. Grundke-Iqbal, I. and Iqbal, K. (2006) “Polymerization of hyperphosphorylated tau into filaments eliminates its inhibitory activity”, *PNAS*, vol. 103(23), pp. 8864–8869.

6. Sokolik, V.V (2008), “Molecular principles of tauopathy in the pathogenesis of Alzheimer's disease”, *Materials of the XII Congress. World federation of Ukrainian medical societies (Ivano-Frankivsk)*, pp. 259–260.

7. McGeer, E.G. and McGeer, P.L. (2005), “Inflammatory process in Alzheimer’s disease”, *Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 27(5), pp. 741–749.

8. Shaftel, S.S. Kyrkanides, S. and Olschowka, J. A. (2007), “Sustained hippocampal IL-1 beta overexpression mediates chronic neuroinflammation and ameliorates Alzheimer plaque pathology”, *J. Clinical Investigation*, vol. 117(6), pp. 1595–1604.

9. Akama, K.T. and Van Eldic, L.G. (2000), “Beta-amyloid stimulation of inducible nitric-oxide synthase in astrocytes is interleukin-1beta- and tumor necrosis factor-alpha ... and involves a TNFalpha receptor-associated factor- and NFkappaB-inducing kinase-dependent signaling mechanism”, *J. Biological Chemistry*, vol. 275(11), pp. 7913–7924.

10. *Microbiological diagnostics of intestinal dysbiosis* [Methodical recommendation] (2007), Moskow, 70 p.

11. Khursa, R.V. Mesnikova, I.L. and Miksa, J.S. (2017), *Intestinal microflora: a role in maintaining the health and development of pathology, the possibility of correction: study* [Methodical allowance], BSMU, Minsk, Belarus, 36 p.

12. Reddy, B.S. and Rivenson, A. (1993), “Inhibitory effect of *Bifidobacterium longum* on colon, mammary, and liver carcinogenesis induced by 2-amino-3-methylimidazo-4,5 quinoline, a food mutagen”, *Cancer Research*, vol. 53, pp. 3914–3918.

13. Sreekumar, O. and Hosono, A. (1998), “The antimutagenic of properties of a polysaccharide produced by *Bifidobacterium longum* and its cultured milk against some heterocyclic amines”, *Canadian Journal Microbiology*, vol. 44, pp. 1029–1036.

14. Pujol, P. Huguet, J. Banquells, M. et al. (2000), “The effect of fermented milk containing *Lactobacillus casei* on the immune response to exercise”, *Sports Medicine Training and Rehabilitation*, vol. 6, pp. 1–15.

15. Goldin, B.R. and Gorbach, S. (1984), “The effect of milk and *Lactobacillus* feeding on human intestinal bacterial enzyme activity”, *Journal Clinical Nutral.*, vol. 6, pp. 756–761.

16. Shornikova, A.V. Isolauri, E. Burkanova, L. Lukovnikova, S. and Vesikari, T. (1997), “A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and Lactobacillus GG for treatment of acute diarrhea”, *Acta Paediatr*, vol. 86, pp. 460–465.
17. O’Mahony, S.M. Hyland, N.P. Dinan, T.G. and Cryan, J.F. (2011), “Maternal separation as a mode of brain-gut axis dysfunction”, *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 214, pp. 71–88.
18. Bondarenko, V.M. and Ryabichenko, E.V. (2011), “Significance of the nervous system in inflammatory bowel diseases”, *Microbiology journal*, no. 1, pp. 92–100.
19. Wang, Y. and Kasper, L.H. (2014), “The role of microbiome in central nervous system disorders”, *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 38, pp. 1–12.
20. Sudo, N. Chida, Y. Aiba, Y. Sonoda, J. Oyama, N. Yu, X.N. Kubo, C. and Koga, Y. (2004), “Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary - adrenal system for stress response in mice”, *Journal Physiology*, vol. 558 (1), pp. 263–275.
21. Clarke, M.B. Hughes, D.T. Zhu, C. Boedaker, E.C. and Sperandio, O. (2006), “The QseC sensor kinase: a bacterial adrenergic receptor”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 103, pp. 10420–10425.