

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО ФІЗІОЛОГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ РОЗВИТКУ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Попова Тетяна Вікторівна

кандидат біологічних наук, доцент,

Дніпровський державний медичний університет

ORCID: 0000-0001-9627-330X

Яровенко Стефанія

студентка медичного факультету,

Дніпровський державний медичний університет

ORCID: 0009-0004-1358-513X

Інтернет-адреса публікації на сайті:

<https://www.economy-confer.com.ua/full-article/6584/>

Хвороба Альцгеймера (ХА) є головною причиною деменції та однією з найбільших загроз для здорового старіння населення планети. За прогнозами, до 2050 року кількість хворих у світі зросте до 139 мільйонів, що створює непомірне соціально-економічне навантаження. Довгий час патогенез ХА базувався на накопиченні бета-амілоїду (А β) та гіперфосфорильованого тау-білка [1]. Проте, обмежена клінічна ефективність препаратів, націлених виключно на А β , змусила наукову спільноту зосередитися на хронічному нейрозапаленні як на центральному драйвері прогресування хвороби [2]. Сучасні дослідження встановили, що активація мікроглії (резидентних імунних клітин мозку), спричинена патологічними білками, створює порочне коло нейротоксичності. Наразі ключовим питанням є, що саме ініціює та підживлює це запалення на периферії. Відповідь лежить у площині вісі "Мікробіота-Кишківник-Мозок" (ГВА). Прорив у розумінні ГВА відбувся завдяки метагеномним технологіям, які чітко продемонстрували, що у пацієнтів із ХА послідовно спостерігається дисбіоз – зниження різноманітності мікробіоти та дефіцит бактерій, що продукують протизапальні метаболіти. Таким чином, ГВА перетворилася з периферійної системи на критичний регулятор фізіології мозку та ключовий фактор, що модулює нейродегенерацію. Вісь "Кишківник-Мозок" (ГВА) є складною, багаторівневою системою двосторонньої комунікації, що інтегрує ЦНС, ентеральну нервову систему, вегетативну нервову систему (зокрема, блукаючий нерв), а також імунну систему (GALT) та кишкову мікробіоту. Мікробіота, діючи як активний ендокринний орган, продукує біоактивні молекули, які впливають на мозок через чотири основні шляхи: нервовий шлях (швидка передача сигналів через блукаючий нерв), ендокринний/гуморальний шлях (виробництво гормонів і 90% серотоніну організму в кишківнику); імунний шлях (продукція цитокінів у GALT) та метаболічний шлях. Саме через нього продукти життєдіяльності мікробіоти, такі як коротколанцюгові жирні кислоти (SCFAs) (бутират, пропіонат, ацетат) та ліпополісахариди, проникають у системний кровотік, чинячи потужний вплив на функції мозку, включаючи

нейрозапалення [3]. Аналіз наукових досліджень останніх років висвітлює як саме дисбіоз кишківника впливає на нейрозапалення при ХА, виступаючи активним учасником патогенезу. Цей вплив реалізується через взаємопов'язані метаболічний, імунний та бар'єрний шляхи, що посилюють дисфункцію ключових імунних клітин мозку – мікроглії [4]. Серед них можна виділити:

1. Порушення бар'єрів та транслокація токсинів. Дисбіоз є головною причиною розвитку стану "підвищеної кишкової проникності" (leaky gut), що призводить до руйнування білків щільних контактів (окклюдину, клаудину-5) кишкового епітелію. Це дозволяє бактеріальним продуктам, насамперед ліпополісахариду (LPS) – потужному ендотоксину грам-негативних бактерій, транслокуватися в системний кровотік. Надходження циркулюючого LPS у кров запускає системну запальну відповідь. LPS, зв'язуючись із TLR4-рецепторами на клітинах гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), ініціює каскад реакцій, що пошкоджують бар'єр, підвищує адгезію лейкоцитів та активує астроцити. Пошкодження ГЕБ відкриває "ворота" для прямого проникнення в мозок прозапальних цитокінів та бактеріальних продуктів, які безпосередньо активують мікроглію, посилюючи нейрозапалення.

2. Ініціація та посилення нейрозапалення. Проникнення LPS і продуктів життєдіяльності бактерій безпосередньо активує мікроглію – резидентні макрофаги мозку. LPS через TLR4-шлях запускає NLRP3 – великий білковий комплекс, активація якого призводить до масового виробництва та вивільнення потужного прозапального цитокіну Інтерлейкіну-1-бета (IL-1 β). Це є критичним кроком, оскільки активація NLRP3 є центральною у патогенезі нейрозапалення при ХА. Хронічно активована мікроглія переходить у нейротоксичний фенотип (M1), втрачає здатність до ефективного фагоцитозу A β та продукує інші прозапальні цитокіни (TNF- α , IL-6) та активні форми кисню, які пошкоджують синапси та нейрони [5].

3. Дефіцит захисних метаболітів. Дисбіоз призводить до зниження рівня коротколанцюгових жирних кислот (SCFAs), зокрема бутирату, які є продуктами ферментації клітковини корисною мікробіотою. Бутират відіграє вирішальну роль у нейропротекції. Він є основним джерелом енергії для колоноцитів, підтримуючи цілісність кишкового бар'єру, а в мозку виконує роль інгібітора гістондеацетилази. Через їх інгібування, бутират сприяє переходу мікроглії в протизапальний фенотип, пригнічуючи виробництво цитокінів. Його дефіцит не лише погіршує цілісність бар'єрів, але і залишає мікроглію без важливого протизапального регулятора, що посилює хронічне нейрозапалення та сприяє гіперфосфорилуванню тау-білка. Так, формується потужний позитивний зворотний зв'язок нейродегенерації: дисбіоз – системне запалення – активація мікроглії – посилення A β /Тау патології – прискорення когнітивного спаду [6]. Проведений аналіз дозволяє зробити висновок, що до розуміння механізмів хвороби Альцгеймера необхідно додати вплив вісі "Кишківник-Мозок", яка є критичною інтегративною системою, оскільки дисбіоз кишечника ініціює

хронічне нейрозапалення шляхом порушення захисних бар'єрів (кишкового та ГЕБ) та модуляції функціонального стану мікроглії через патологічні (LPS) та дефіцитні (SCFAs) метаболіти. Це забезпечує потужний позитивний зворотний зв'язок між периферичним запаленням і центральною нейродегенерацією. Це розуміння відкриває нові, неамілоїдні перспективи для уповільнення прогресування ХА: 1) **дієтичне втручання** – стратегії харчування, спрямовані на модуляцію мікробіому, є найбільш доступними, тому рекомендовано дотримання Середземноморської дієти, багаті на клітковину, поліфеноли та Омега-3 жирні кислоти (така дієта сприяє зростанню бактерій-продуцентів SCFAs, що має протизапальну та нейропротекторну дію та асоціюється зі знизеним ризиком когнітивних порушень); 2) **мікробіом-спрямовані терапії** – використання ефективних пробіотиків (наприклад, *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*) та пребіотиків (інулін, олігосахариди) для відновлення мікробного різноманіття та підвищення рівня SCFAs; 3) **постбіотики та FMT** – застосування постбіотиків (наприклад, бутирату) для забезпечення прямого протизапального ефекту в мозку, а також трансплантація фекальної мікробіоти (FMT) як експериментальний засіб для радикального "перезавантаження" кишкового біотопу та уповільнення прогресування патології.

Список літератури:

1. Kiraly M., Foss J. F., Giordano T. Neuroinflammation, its role in Alzheimer's disease and therapeutic strategies. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*. 2023. URL: <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.109>.
2. The gut – brain axis in Alzheimer's disease is shaped by commensal gut microbiota derived extracellular vesicles / J. Xie et al. *Gut microbes*. 2025. Vol. 17, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2501193>.
3. The Gut Microbiota-Brain Axis: A New Frontier in Alzheimer's Disease Pathology / M. dhanawat et al. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. 2024. Vol. 23. URL: <https://doi.org/10.2174/0118715273302508240613114103>.
4. S. Zhang et al. Gut microbiota metabolites: potential therapeutic targets for Alzheimer's disease? / *Frontiers in Pharmacology*. 2024. Vol. 15. URL: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1459655>.
5. Chandra S., Vassar R. J. Gut microbiome-derived metabolites in Alzheimer's disease: Regulation of immunity and potential for therapeutics. *Immunological Reviews*. 2024. URL: <https://doi.org/10.1111/imr.13412>.
6. N. S. Ortiz-Samur et al. Exploring the Role of Microglial Cells in the Gut – Brain Axis Communication / *Journal of Neurochemistry*. 2025. Vol. 169, no. 7. URL: <https://doi.org/10.1111/jnc.70154>.