

УДК 616-022.7

***РОЛЬ МИКРОБИОТЫ И ДИСФУНКЦИИ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА В
ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА. ОБОСНОВАНИЕ ПРЕ- И
ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ***

Чаббарова Д.Р.¹

студент

Саратовский государственный медицинский университет имени В. И.

Разумовского

Саратов, Россия

Аннотация. Накоплены данные, свидетельствующие о ключевой роли оси «кишечник–мозг» в патогенезе болезни Альцгеймера. В настоящем обзоре, включающем 28 литературных источников, проанализирована информация о роли микробиоты в патогенезе болезни Альцгеймера и дана оценка обоснованности применения препаратов, нормализующих микрофлору кишечника для ранней профилактики нейродегенеративных заболеваний. В обзоре исследована связь между дисбиозом кишечника и развитием системного воспаления, приводящего к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера, что в свою очередь вызывает нейровоспаление и нейродегенерацию в центральной нервной системе.

¹ *Научный руководитель:* д.б.н., профессор кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники СГМУ Березуцкий М.А.

Scientific supervisor: Berezutsky M.A., Doctor of Biological Sciences, Professor at the Department of General Biology, Pharmacognosy, and Botany at SSMU.

Ключевые слова: микробиота, дисбиоз, кишечный барьер, нейровоспаление, нейродегенерация, болезнь Альцгеймера, пробиотики, пребиотики.

***THE ROLE OF THE GUT MICROBIOTA AND INTESTINAL BARRIER
DYSFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF THE ALZHEIMER'S
DISEASE: RATIONALE FOR PRE- AND PROBIOTIC PREVENTION***

Chabbarova D.R.

Student

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Saratov, Russia

Abstract. Recent findings highlight the critical involvement of the gut–brain axis in the pathogenesis of Alzheimer’s disease. This review, which includes data from 28 publications, summarises current evidence on the contribution of gut microbiota alterations to Alzheimer’s disease development and evaluates the potential of microbiota-modulating interventions for early prevention of neurodegeneration. Particular attention is given to the mechanisms linking intestinal dysbiosis with systemic inflammation and increased permeability of the blood–brain barrier, processes believed to promote neuroinflammation and subsequent neuronal damage.

Key words: gut microbiota, dysbiosis, intestinal barrier, neuroinflammation, neurodegeneration, Alzheimer’s disease, probiotics, prebiotics.

Введение

В современной научной среде все больше внимания уделяется концепции нарушения барьерной функции кишечника, известной как «синдром повышенной эпителиальной проницаемости» (СПЭП). Данный синдром, характеризующийся утратой целостности естественного кишечного барьера, рассматривается как потенциальный триггер патологических процессов,

выходящих далеко за пределы пищеварительной системы и затрагивающих, в частности, сердечно-сосудистую, костно-мышечную и нервную системы [3].

Кишечник представляет собой фундаментальную анатомо-физиологическую границу, разделяющую внутреннюю среду организма от внешних воздействий. При средней длине около 6 метров у взрослого человека, его внутренняя поверхность, благодаря складкам и ворсинкам, достигает 30-40 м² [12]. Кишечник на всем протяжении покрыт слизистой оболочкой, верхний слой которой представлен эпителием, имеющим свой внеклеточный защитный слой – гликокаликс, состоящий из гликозаминогликанов, протеогликанов и липопротеидов. В плазмолемме эпителиоцита кишечника и гликокаликсе обнаружено высокое содержание ферментов, участвующих в расщеплении и транспорте всасываемых веществ: фосфатазы, нуклеозидфосфатазы, L-, D-гликозидазы, аминопептидазы и др., участвующих в пристеночном и мембранном пищеварении. Эпителий формирует селективный барьер, участвует в транспорте веществ и секреторных процессах, поддерживая гомеостатическое равновесие. Функциональное состояние этого барьера подвержено влиянию множества факторов, включая качественный и количественный состав микробиома [6], психоэмоциональное напряжение, воспалительные заболевания кишечника, эндокринные нарушения (например, сахарный диабет), хирургические вмешательства и фармакологическую нагрузку [25].

В настоящем обзоре рассмотрены связи между дисбиотическими сдвигами, дисфункцией кишечного барьера и развитием нейровоспалительных и нейродегенеративных процессов, и в частности болезни Альцгеймера (БА). БА, являясь доминирующей формой деменции, характеризуется неуклонным снижением когнитивных способностей, отложением амилоидных β -пептидов и образованием нейрофибриллярных клубков в головном мозге [1]. Существует гипотеза, что повышение проницаемости как кишечной стенки, так и

Дневник науки | www.dnevnika.ru | СМЭ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), индуцированное изменениями в микробиоте, способно оказывать влияние на течение БА, особенно в условиях старения организма. Дополнительным патогенетическим звеном выступают бактериальные метаболиты, в частности амилоиды и липополисахариды (ЛПС), продуцируемые кишечной флорой и способные активировать выработку провоспалительных цитокинов, вовлеченных в развитие БА [15].

Кишечная микробиота выступает в роли основного регулятора системного воспалительного ответа. Системное воспаление и в частности нейровоспаление, связанное с дисбиозом кишечника лежит в основе нейродегенеративных заболеваний таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона и др. Поэтому применение пре- и пробиотиков для коррекции дисбиоза можно рассматривать как перспективный метод профилактики когнитивных расстройств, связанных с СПЭП.

Цель работы - систематизация и анализ опубликованных данных о роли микробиоты в патогенезе БА и оценка обоснованности применения препаратов, нормализующих микрофлору кишечника для ранней профилактики нейрогенеративных заболеваний, в частности БА.

Материал и методы. В обзор включены 28 публикаций, посвященных дисбиозу кишечника и связанному с ним нейровоспалению, лежащему в основе патогенеза БА, возможностям использования пре- и пробиотиков для профилактики нейрогенеративных изменений в головном мозге. В базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar, e-Library был выполнен поиск по следующим ключевым словам: «микробиота», «дисбиоз», «кишечный барьер», «нейровоспаление», «нейродегенерация», «болезнь Альцгеймера», «пробиотики», «пребиотики», «gut microbiota», «dysbiosis», «intestinal barrier», «Alzheimer's disease», «probiotics», «prebiotics», «neuroinflammation», «neurodegeneration».

Пути и механизмы взаимодействия микробиоты кишечника с головным мозгом

Описаны два механизма осуществляющих взаимодействие между кишечной микробиотой и центральной нервной системой. Первый связан с нейронными путями, проходящими через блуждающий нерв, второй - гуморальный механизм, опосредованный действием метаболитов микробиоты, которые могут проникать через ГЭБ и принимать участие в биохимических процессах как в головном, так и спинном мозге [3; 8].

Дисбиоз кишечника как фактор системного воспаления и нейродегенерации при болезни Альцгеймера

Было проведено исследование накопления Р-амилоида в головном мозге мышей, у которых моделировалась БА, и получены данные, свидетельствующие о том, что накоплению фибриллярного белка в головном мозге предшествовали изменения кишечной микробиоты [13].

В другом исследовании авторы сравнивали микробиоту у пациентов с БА с контрольной группой без когнитивных изменений и пришли к выводу, что микробиота исследуемых с БА характеризуется уменьшением численности и разнообразия микроорганизмов семейства Ruminococcaceae, Turicibacteraceae, Peptostreptococcaceae. Была установлена корреляция между количественными изменениями в доминирующих филумах и ликворными маркерами БА [27].

В данном исследовании авторами было проведено сравнение кишечного содержимого у пациентов с БА и пациентов с умеренным когнитивным расстройством (УКР) и было установлено, что снижение микробиотного разнообразия при БА более выражено, чем при УКР. Пациенты проходили нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, ориентации, социального функционирования) для оценки тяжести клинической картины. Авторы пришли

к выводу, что клиническая картина коррелирует с выявленными изменениями микробиоты кишечника. У пациентов с БА кишечная флора характеризовалась преобладанием родов *Blaugia*, *Pseudomonas* и *Faecalibacterium*, причем численность последнего обратно коррелировала с баллами по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE). В сыворотке крови этих пациентов фиксировалось повышение провоспалительных цитокинов и снижение противовоспалительных факторов [28].

Учитывая тот факт, что кишечная микробиота у пациентов с БА отличается от микробиоты здоровых людей и пациентов с УКР, выдвинуто предположение, согласно которому увеличение численности грамотрицательных бактерий ведет к гиперпродукции ЛПС, которые нарушают целостность слизистой оболочки кишечника, вызывают локальное воспаление и в конечном итоге приводят к СПЭП [24]. При аутопсии умерших пациентов с БА обнаружили ЛПС и фрагменты *Escherichia coli* в ткани головного мозга рядом с амилоидными бляшками, что может подтверждать связь нейродегенерации с дисбиозом кишечника [7].

Через дефектный кишечный барьер в кровь проникают ЛПС, провоспалительные цитокины, микроорганизмы, бактериальные токсины, которые активируют иммунную систему, вследствие чего возникает системное хроническое воспаление [20], которое в свою очередь приводит к повышенной проницаемости ГЭБ. Иммунные комплексы и провоспалительные цитокины, проникая через ГЭБ, запускают каскад нейротоксических реакций, ведущих в итоге к повреждению нейронов и образованию амилоидных бляшек [16].

Таким образом, дисбиоз и нарушение барьерной функции кишечника приводят к системному воспалению, повышенной проницаемости ГЭБ и дегенеративным процессам в ЦНС, и это рассматривается как один из механизмов патогенеза БА [4; 26; 23].

Профилактика когнитивной дисфункции

Заболевания, связанные с когнитивной дисфункцией представляют важную медико-социальную проблему. По данным ВОЗ число людей с БА ежегодно растет [9]. В связи с отсутствием эффективной этиотропной терапии, приоритетное значение приобретает ранняя профилактика, и поддержание здорового состава микробиоты рассматривается как одно из ее перспективных направлений.

Важнейшим модифицируемым фактором, определяющим состав микробиоты, является характер питания. Рацион, изобилующий животными жирами, трансжирами, рафинированными углеводами ведет к обеднению состава микробиоты и к дисфункции кишечника [14]. Помимо нерационального питания на кишечную флору влияет бесконтрольный прием антибиотиков, отсутствие физических нагрузок, неблагоприятная экология [11]. Еще одним неблагоприятным фактором, модифицирующим микробиоту кишечника, является естественное старение организма. Так у лиц старше 60 лет наблюдается снижение микробиотного разнообразия, падение численности Firmicutes и Bacteroidetes с относительным ростом Enterobacteriaceae и Lachnospiraceae, связанных с воспалением [22].

Эффективность пробиотиков в модуляции когнитивных функций

Пробиотики - это живые микроорганизмы (бактерии и грибы), которые помогают поддерживать нормальную работу кишечника и оказывают положительное влияние на здоровье всего организма, в том числе и на работу ЦНС.

В экспериментальных работах было доказано положительное влияние пробиотиков на обучаемость крыс, регресс амилоидных бляшек, усиление

синаптической передачи между нейронами и снижение маркеров окислительного стресса в тканях мозга [21; 18].

Экспериментальные данные были подтверждены и клиническими исследованиями. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с когнитивной дисфункцией прием *Bifidobacterium breve* A1 отмечалось улучшение памяти [17]. В другом исследовании с участием больных пожилого возраста (65-88 лет) с УКР зафиксирована статистически значимая положительная динамика по параметру «ориентация» шкалы ADAS-Cog (японская версия) и «ориентация во времени» по опроснику MMSE. Данное улучшение коррелировало со снижением темпов прогрессирования атрофических процессов в структурах головного мозга по результатам MPT [2].

Метаанализ пяти рандомизированных контролируемых исследований, включивших пациентов с БА и УКР, продемонстрировал статистически значимое улучшение когнитивных функций на фоне пробиотикотерапии. Этот эффект сопровождался снижением сывороточных уровней малонового диальдегида и высокочувствительного С-реактивного белка, что свидетельствует о реализации противовоспалительных и антиоксидантных механизмов [5].

Потенциал пребиотиков

Пребиотики (инулин, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды) являются субстратом для роста и активности нормобиоты. Их положительное влияние продемонстрировано не только при заболеваниях кишечника, но при патологии других органов и систем (ожирение, сахарный диабет, дерматиты и т.д.) [10].

В исследовании с участием пациентов в возрасте 65 лет и старше, не имевших нарушения когнитивных функций было показано, что потребление

фруктанов (инулина и фруктоолигосахаридов) обратно пропорционально риску развития БА: каждый дополнительный грамм потребляемых фруктанов снижал риск на 24% [19]. Учитывая их роль в поддержании барьерной функции кишечника и стимуляции роста сахаролитической флоры, использование пребиотиков у пациентов с риском развития когнитивных нарушений представляется патогенетически оправданным.

Заключение

Нарушение баланса микрофлоры кишечника и повреждение кишечного барьера считаются основными механизмами, которые запускают системный воспалительный процесс, что вызывает нейровоспаление и нейродегенерацию. Многие экспериментальные и клинические исследования доказывают связь между изменениями состава кишечной микробиоты и нейродегенеративными заболеваниями, в том числе и БА. Исследования, направленные на изучение роли пробиотиков и пребиотиков показывают, что их прием снижает риск развития деменции и когнитивного дефицита.

Библиографический список:

1. Лобзин В. Ю., Колмакова К. А., Емелин А. Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида / В. Ю. Лобзин, К. А. Колмакова, А. Ю. Емелин // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. — 2018. — № 2. — С. 22–28. — DOI: <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-2-22-28>.
2. Asaoka D., Xiao J., Takeda T., Yanagisawa N., Yamazaki T., Matsubara Y. et al. Effect of probiotic *Bifidobacterium breve* in improving cognitive function and preventing brain atrophy in older patients with suspected mild cognitive impairment: Results of a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial / D. Asaoka, J. Xiao, T. Takeda, N. Yanagisawa, T. Yamazaki, Y. Matsubara et al. //

Journal of Alzheimer's Disease. — 2022. — Vol. 88, No. 1. — P. 75–95. — DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-220148>.

3. Breit S., Kupferberg A., Rogler G., Hasler G. Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders / S. Breit, A. Kupferberg, G. Rogler, G. Hasler // *Frontiers in Psychiatry*. — 2018. — Vol. 9. — P. 44. — DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00044>.

4. Bronzuoli M. R., Iacomino A., Steardo L., Scuderi C. Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease / M. R. Bronzuoli, A. Iacomino, L. Steardo, C. Scuderi // *Journal of Inflammation Research*. — 2016. — Vol. 9. — P. 199–208. — DOI: <https://doi.org/10.2147/JIR.S86958>.

5. Deng H., Dong X., Chen M., Zou Z. Efficacy of probiotics on cognition, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in adults with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment — a meta-analysis of randomized controlled trials / H. Deng, X. Dong, M. Chen, Z. Zou // *Aging (Albany NY)*. — 2020. — Vol. 12, No. 4. — P. 4010–4039. — DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.102810>.

6. Di Vincenzo F., Del Gaudio A., Petito V., Lopetuso L. R., Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review / F. Di Vincenzo, A. Del Gaudio, V. Petito, L. R. Lopetuso, F. Scaldaferri // *Internal and Emergency Medicine*. — 2024. — Vol. 19, No. 2. — P. 275–293. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03374-w>.

7. Emery D. C., Shoemark D. K., Batstone T. E., Waterfall C. M., Coghill J. A., Cerajewska T. et al. 16S rRNA next generation sequencing analysis shows bacteria in Alzheimer's post-mortem brain / D. C. Emery, D. K. Shoemark, T. E. Batstone, C. M. Waterfall, J. A. Coghill, T. Cerajewska et al. // *Frontiers in Aging Neuroscience*. — 2017. — Vol. 9. — P. 195. — DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00195>.

8. Fulling C., Dinan T. G. Gut microbe to brain signaling: what happens in vagus / C. Fulling, T. G. Dinan // *Neuron*. — 2019. — Vol. 101, No. 6. — P. 998–1002. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.008>.

9. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence through 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators // *The Lancet Public Health*. — 2022. — Vol. 7. — P. e105–e125. — DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8).

10. Gibson G. R., Hutkins R., Sanders M. E., Prescott S. L., Reimer R. A., Salminen S. J. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics / G. R. Gibson, R. Hutkins, M. E. Sanders, S. L. Prescott, R. A. Reimer, S. J. Salminen et al. // *Nature Reviews Gastroenterology Hepatology*. — 2017. — Vol. 14. — P. 491–502. — DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>.

11. Hasan N., Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation / N. Hasan, H. Yang // *PeerJ*. — 2019. — Vol. 7. — P. e7502. — DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.7502>.

12. Helander H. F., Fändriks L. Surface area of the digestive tract — revisited / H. F. Helander, L. Fändriks // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. — 2014. — Vol. 49, No. 6. — P. 681–689. — DOI: <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.898326>.

13. Honarpisheh P., Reynolds C. R., Blasco Conesa M. P., Moruno Manchon J. F., Putluri N., Bhattacharjee M. B. et al. Dysregulated gut homeostasis observed prior to the accumulation of the brain amyloid- β in Tg2576 mice / P. Honarpisheh, C. R. Reynolds, M. P. Blasco Conesa, J. F. Moruno Manchon, N. Putluri, M. B. Bhattacharjee et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2020. — Vol. 21. — P. 1711. — DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21051711>.

14. Hou K., Wu Z. X., Chen X. Y. Microbiota in health and diseases / K. Hou, Z. X. Wu, X. Y. Chen // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. — 2022. — Vol. 7. — P. 135. — DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>.

15. Jiang C., Li G., Huang P., Liu Z., Zhao B. The gut microbiota and Alzheimer"s disease / C. Jiang, G. Li, P. Huang, Z. Liu, B. Zhao // Journal of Alzheimer"s Disease. — 2017. — Vol. 58, No. 1. — P. 1–15. — DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-161141>.
16. Kinney J. W., Bemiller S. M., Murtishaw A. S., Leisgang A. M., Salazar A. M., Lamb B. T. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer"s disease / J. W. Kinney, S. M. Bemiller, A. S. Murtishaw, A. M. Leisgang, A. M. Salazar, B. T. Lamb // Alzheimer"s Dementia: Translational Research Clinical Interventions. — 2018. — Vol. 4. — P. 575–590. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.06.014>.
17. Kobayashi Y., Kuhara T., Oki M., Xiao J. Z. Effects of Bifidobacterium breve A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / Y. Kobayashi, T. Kuhara, M. Oki, J. Z. Xiao // Beneficial Microbes. — 2019. — Vol. 10, No. 5. — P. 511–520. — DOI: <https://doi.org/10.3920/BM2018.0170>.
18. Mehrabadi S., Sadr S. S. Assessment of probiotics mixture on memory function, inflammation markers, and oxidative stress in an Alzheimer"s disease model of rats / S. Mehrabadi, S. S. Sadr // Iranian Journal of Biomedical Sciences. — 2020. — Vol. 24, No. 4. — P. 220–228. — DOI: <https://doi.org/10.29252/ibj.24.4.220>.
19. Nishikawa M., Brickman A. M., Manly J. J., Schupf N., Mayeux R. P., Gu Y. Association of dietary prebiotic consumption with reduced risk of Alzheimer"s disease in a multiethnic population / M. Nishikawa, A. M. Brickman, J. J. Manly, N. Schupf, R. P. Mayeux, Y. Gu // Current Alzheimer Research. — 2021. — Vol. 18, No. 12. — P. 984–992. — DOI: <https://doi.org/10.2174/1567205019666211222115142>.
20. Patterson T. T., Grandhi R. Gut microbiota and neurologic diseases and injuries / T. T. Patterson, R. Grandhi // Advances in Experimental Medicine and Biology. — 2 Newton. — Vol. 1238. — P. 73–91. — DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-15-2385-4_6.

21. Rezaeiasl Z., Salami M., Sepehri G. The effects of probiotic Lactobacillus and Bifidobacterium strains on memory and learning behavior, long-term potentiation (LTP), and some biochemical parameters in β -amyloid-induced rat's model of Alzheimer's disease / Z. Rezaeiasl, M. Salami, G. Sepehri // Preventive Nutrition and Food Science. — 2019. — Vol. 24, No. 3. — P. 265–273. — DOI: <https://doi.org/10.3746/pnf.2019.24.3.265>.
22. Salazar J., Duran P., Diaz M. P., Chacin M., Santeliz R., Mengual E. et al. Exploring the relationship between the gut microbiota and ageing: a possible age modulator / J. Salazar, P. Duran, M. P. Diaz, M. Chacin, R. Santeliz, E. Mengual et al. // International Journal of Environmental Research and Public Health. — 2023. — Vol. 20, No. 10. — P. 5845. — DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph20105845>.
23. Sochocka M., Donskow-Lysoniewska K., Diniz B. S., Kurpas D., Brzozowska E., Leszek J. The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer's disease — a critical review / M. Sochocka, K. Donskow-Lysoniewska, B. S. Diniz, D. Kurpas, E. Brzozowska, J. Leszek // Molecular Neurobiology. — 2019. — Vol. 56, No. 3. — P. 1841–1851. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1188-4>.
24. Stamova B., Sharp F. R. Lipopolysaccharide associates with amyloid plaques, neurons and oligodendrocytes in Alzheimer's disease brain: a review / B. Stamova, F. R. Sharp // Frontiers in Aging Neuroscience. — 2018. — Vol. 10. — P. 42. — DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00042>.
25. Usuda D., Sugita M., Shen P., Umehara T., Kitamoto T. Leaky gut syndrome along with Clostridium perfringens bacteremia in a neurodegenerative disease patient: a case report / D. Usuda, M. Sugita, P. Shen, T. Umehara, T. Kitamoto // Cureus. — 2024. — Vol. 16, No. 12. — P. e75290. — DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.75290>.
26. Varesi A., Pierella E., Romeo M. The potential role of gut microbiota in Alzheimer's disease: from diagnosis to treatment / A. Varesi, E. Pierella, M. Romeo

// *Nutrients*. — 2022. — Vol. 14. — P. 668. — DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14030668>.

27. Vogt N. M., Kerby R. L., Dill-McFarland K. A. Gut microbiome alterations in Alzheimer"s disease / N. M. Vogt, R. L. Kerby, K. A. Dill-McFarland // *Scientific Reports*. — 2017. — Vol. 7. — P. 13537. — DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13601-y>.

28. Xi J., Ding D., Zhu H., Wang R. Disturbed microbial ecology in Alzheimer"s disease: evidence from the gut microbiota and fecal metabolome / J. Xi, D. Ding, H. Zhu, R. Wang // *BMC Microbiology*. — 2021. — Vol. 21, No. 1. — P. 226. — DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02286-z>.