



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-165-177

УДК 616.126.32-008.9-073.43-085

EDN: ACHXWS

**Халед А. Абдель-Сатер**

Стоматологический факультет, Университет Мута, Карак, Иордания

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ВЛИЯНИЕ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА И ПОЛОВЫХ РАЗЛИЧИЙ НА ПАТОГЕНЕЗ И СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

Khaled A. Abdel-Sater

Faculty of Dentistry, Mutah University, Karak, Jordan

Alzheimer's Disease: The Impact of Gut Microbiota and Sex Differences on Pathogenesis and Treatment Strategies

Резюме

Болезнь Альцгеймера (БА) — глобальное заболевание. Наиболее важным в патогенезе БА является увеличение отложений амилоидного белка бета (Аβ) и патологическое скопление тау-белка. В развитии болезни принимает участие ряд этиологических факторов, таких как возраст, генетика, образ жизни, факторы окружающей среды и микрофлора кишечника (МК). Нарушение регуляции МК — один из факторов патогенеза БА, который способствует нарушению когнитивной функции, включая скопление Аβ и тау-белка, выработку нейромедиаторов и метаболитов, нарушение иммунной регуляции, нейровоспаление, нарушение гематоэнцефалитического барьера, оксидативный стресс и синдром раздраженного кишечника.

Половые различия могут быть важным фактором патогенеза БА. Около 75 % пациентов с БА являются женщинами. Преобладание БА у женщин связано с генетикой, структурой и функцией головного мозга, эстрогеном, образом жизни (например, образование, род деятельности, уровень физической активности и продолжительность сна) и случаями инфекционно-воспалительных заболеваний. Поскольку продолжительность жизни у женщин больше, чем у мужчин, женщины более склонны к БА.

В настоящей статье рассматривается роль МК и половые различия при БА. В начале статьи приводится краткое описание характеристик микрофлоры кишечника и половых различий при БА. В работе рассматриваются перспективные терапевтические стратегии при БА, направленные на МК.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, микрофлора кишечника, половые различия, амилоидный белок бета, тау-белок

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 10.08.2024 г.

Одобрена рецензентом 11.12.2024 г.

Принята к публикации 10.02.2025 г.

Для цитирования: Абдель-Сатер Х.А. БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ВЛИЯНИЕ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА И ПОЛОВЫХ РАЗЛИЧИЙ НА ПАТОГЕНЕЗ И СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(3): 165-177. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-165-177. EDN: ACHXWS Abstract

Alzheimer's is a global disease (AD). The most important pathogenesis of AD is the increase in the amyloid-β protein (Aβ) deposition, and abnormal phosphorylation aggregation of the microtubule-associated protein tau. Many etiological factors are implicated in the production of AD such as age, genetics, lifestyle, environmental factors, and gut microbiota (GM). Dysregulation of GM contributes to AD pathogenesis and cognitive impairment via several mechanisms, including Aβ and Tau protein aggregation, production of neurotransmitters and metabolites, immune dysregulation, neuroinflammation, blood-brain barrier disruption, oxidative stress, and leaky gut.

Sex differences might be an important factor for AD pathogenesis. About 75 % of AD patients are females. The higher prevalence of AD in females is due to their genetics, brain structure, and function, estrogen, lifestyle factors (e.g., education, occupation, exercise, and sleep), and incidences of infection and inflammations. Because women live longer than men do, they are more likely to get AD.

This article discusses the role of the GM and sex differences in AD. It begins with an overview of the gut-microbiota axis and sex differences in AD. It discusses promising therapeutic strategies for AD targeting GM.

Key words: Alzheimer's disease, gut microbiota, sex differences, amyloid-β protein, tau protein

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 10.08.2024

Reviewer approved 11.12.2024

Accepted for publication on 10.02.2025

For citation: Abdel-Sater Kh.A. Alzheimer's Disease: The Impact of Gut Microbiota and Sex Differences on Pathogenesis and Treatment Strategies. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(3): 165-177. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-165-177. EDN: ACHXWS

БА — болезнь Альцгеймера, Аβ — амилоидный белок бета, АПОЕ — аполипопротеин Е, МК — микрофлора кишечника, НРА — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, ГАБА — гамма-аминомасляная кислота, 5-НТ — серотонин, LPS — липополисахарид, ТМАО — триметиламин N-оксидаза, SCFA — короткоцепочечные жирные кислоты, NMDA — ионотропный рецептор глутамата, ГЭБ — гематоэнцефалитический барьер, TUDCA — тауроурсодеоксихолевая кислота, ИЛ — интерлейкин, APP — белок-предшественник амилоида, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ТГМ — травма головного мозга, BADL — основные виды повседневной деятельности, IADL — инструментальные действия по самообслуживанию, МРТ — магнитно-резонансная томография, DASH — диета для снижения артериального давления, GSK-3β — гликоген-синтаза-киназа-3-бета, ЖК — желчные кислоты

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) характеризуется ухудшением памяти, поведения, мыслительной функции, способности выполнять повседневные действия, суждения и речи. Болезнь стала сегодня существенным бременем для глобального здравоохранения. По оценкам, общее количество пациентов достигнет 82 миллиона к 2030 году и 210 миллионов к 2050 году [1]. Годовая смертность от БА составляет около 6 %. Выживаемость с момента появления симптомов БА составляет примерно четыре года у мужчин и шесть лет у женщин [2].

Существует ряд гипотез для описания патогенеза БА, включая отложение амилоидного белка бета (Аβ), патологическое скопление тау-белка в результате фосфорилирования, скопление аполипопротеина Е (АПОЕ), нарушение функции микроглии, окислительный стресс, нейровоспаление и активация астроцитов в кишечнике [3]. Любые инфекции или травмы головного мозга могут нарушать центральный иммунный гомеостаз и ускорять прогрессирование болезни [4].

Сочетание таких факторов, как старение, генетика, образ жизни и факторы окружающей среды, могут приводить к развитию БА. Самым значительным фактором риска БА является пожилой возраст [5]. Болезнь поражает 50 % лиц в возрасте старше 85 лет. Наблюдается сильная статистическая положительная генетическая корреляция между БА и отягощенной наследственностью [6]. Что касается факторов окружающей среды, принимающих участие в патогенезе БА, постоянно растущий объем данных по животным и человеку позволяет предположить важную роль микрофлоры кишечника (МК) в развитии и прогрессировании БА [7]. Кроме того, по сообщениям Tan et al., [8], рост числа случаев БА в последние годы в значительной степени коррелировал с нездоровым питанием и воздействием факторов окружающей среды, которые влияют на состав МК [9].

Кишечник человека заселен примерно 100 триллионами комменсальных микроорганизмов; такие колонии включают бактерии, грибы, археи, вирусы и простейших, которые находятся в симбиотических отношениях с человеком [10]. Кишечник содержит около 1000 видов

и 7000 штаммов бактерий, которые образуют флору кишечника [11].

Флора желудочно-кишечного тракта не является патогенной и обладает рядом преимуществ для физиологической функции организма и усвоения питательных веществ. Например, она участвует в метаболизме энергии, уменьшает воспалительную реакцию, стимулирует системный иммунитет, а также способствует перистальтике кишечника и всасыванию питательных веществ [12].

Исследования на животных показали, что микрофлора кишечника регулирует память и способность к обучению [13]. Нарушение регуляции МК связывают с патологическим накоплением белка в головном мозге, воспалением, нарушением регуляции иммунитета, а также нарушением нейронной и синаптической деятельности в исследованиях на животных и с участием человека с БА [14].

На БА у человека влияет ряд факторов, включая генетику, расу, способ родоразрешения (естественные роды или кесарево сечение), кормление в раннем возрасте (грудное или искусственное вскармливание), возраст, индекс массы тела, заболевания, психологические факторы, кислотное значение pH кишечника, питание, физическая активность, стресс, недостаток сна и факторы окружающей среды [15].

Половые различия также могут быть значимым фактором в дополнение к известным отягощающим факторам. Состав микрофлоры до и после периода полового созревания у самцов мышей отличался, что позволяет предположить, что мужские половые гормоны могут играть важную роль в половых различиях при БА [16]. После удаления источника андрогена (кастрации) МК кастрированных мышей была такой же, как у самок мышей. Также двусторонняя овариэктомия приводит к микробному дисбактериозу у мышей [17] и человека [18]. МК женщин в период менопаузы более похожа на микрофлору мужчин, чем женщин в период до менопаузы [19].

Поскольку лечение БА отсутствует, и используются только симптоматические меры, все исследования направлены на то, чтобы уточнить патогенез заболевания для профилактики вызванной БА прогрессирующей нейродегенерации в будущем [3].

Несмотря на проведение масштабных исследований МК, исследования именно половых различий и МК при БА довольно ограничены, а результаты неоднозначны. Таким образом, в настоящем обзоре обобщена имеющаяся на данный момент информация о механистической роли половых различий, МК в развитии БА и потенциальных видов терапии, направленных на микрофлору кишечника, в контроле заболевания.

Понимание оси микрофлоры кишечника и головного мозга

Ось микрофлоры кишечника и головного мозга обеспечивает двунаправленную коммуникацию между кишечником и головным мозгом [20]. Она включает несколько путей, действующих, в том числе нервную систему (центральную, вегетативную и энтеральную), эндокринную систему — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (НРА) и иммунную систему, которые в совокупности регулируют различные физиологические механизмы, такие как пищеварение, иммунная функция, настроение, понимание и тревожность [21]. Активация НРА приводит к высвобождению кортизола, который может вызывать изменения состава МК и когнитивных функций [22].

ЦНС воздействует на подвижность кишечника, сенсорное восприятие, проницаемость и секрецию. МК регулирует нейроны, астроциты, микроглию ЦНС, а также гематоэнцефалитический барьер через выработку различных нейромедиаторов и метаболитов, а также регуляцию воспаления и иммунной системы [23]. Микрофлора кишечника продуцирует такие нейромедиаторы, как глутамат, гамма-аминомасляная кислота (GABA), серотонин (5-НТ), ацетилхолин и дофамин [24]. При дисбиозе кишечника вырабатываются такие метаболиты, как липополисахарид (LPS), триметиламин N-оксидаза (ТМАО), короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA) (например, бутират и ацетат), аминокислоты и желчные кислоты. Кроме того, вырабатываются воспалительные цитокины, напрямую воздействующие на нейровоспаление или активирующие периферические иммунocyты [25].

Механизм действия МК и прогрессирование БА

Дисбиоз кишечника — один из факторов патогенеза БА, который способствует нарушению когнитивной функции, включая скопление Аβ и тау-белка, выработку нейромедиаторов и метаболитов, нарушение иммунной регуляции, нейровоспаление, нарушение гематоэнцефалитического барьера, оксидативный стресс и синдром раздраженного кишечника.

Скопление Аβ и тау-белка

Считается, что увеличение количества бляшек Аβ и тау-белка является важнейшим фактором патогенеза БА. Нарушение баланса между выработкой и клиренсом Аβ приводит к его накоплению. Аβ продуцируется нейронами и секретируется в межклеточной жидкости головного мозга. Клиренс Аβ и тау-белка осуществляет-

ся в основном через лимфатическую систему [26]. Тау-белок является белком микроканальцев, который играет важную роль в обеспечении стабильности нейронов. Между тау-белком и Аβ существует взаимосвязь. Тау-белок необходим для действия Аβ, а Аβ необходим для гиперфосфорилирования тау-белка [27].

Большинство микроорганизмов в организме человека, включая бактерии и грибы, секретируют функциональный амилоид [28]. Бактериальный амилоидный белок может пересекать гематоэнцефалитический барьер, проникать через кровоток в ЦНС, откладываться в головном мозге и способствовать образованию бляшек Аβ и накоплению тау-белка [29]. Более того, дисбиоз МК уменьшает клиренс Аβ в результате воздействия на слизистый барьер кишечника и энергетический гомеостаз [30]. Скопление тау-белка происходит при участии МК через образование ТМАО и активацию пути гликоген-синтаза-киназы-3 бета [31].

Выработка нейромедиаторов

1. Глутамат

Возбуждающий нейромедиатор глутамат отвечает за память и способность к обучению. Он имеет два рецептора: метаботропный и ионотропный. Ионотропный рецептор глутамата (NMDA) играет роль в развитии БА [32]. Отмечено, что после лечения антибиотиками значительно снижался уровень NMDA в гиппокампе, что говорит об участии флоры кишечника в метаболической активности NMDA [33].

2. GABA

Lactobacillus и *Bifidobacterium* являются компонентами нормальной микрофлоры кишечника, которая может преобразовывать натрия глутамат в GABA [34]. При нарушении деятельности системы GABA наблюдается нарушение памяти и когнитивной функции. Кроме того, GABA принимает участие в пролиферации предшественников нейронов, формировании синапса и ингибировании воспаления *in vivo* [35].

3. 5-НТ

Это нейромедиатор, вырабатываемый клетками хромоаффина желудочно-кишечного тракта [36]. *Candida*, *Streptococcus*, *E. coli* и *Enterococcus* косвенно стимулируют клетки кишечника хранить и выделять 5-НТ [35], который влияет на настроение, память и общее функционирование организма. Таким образом, нарушения метаболизма 5-НТ, вызванные нестабильными характеристиками микрофлоры ЖКТ, могут способствовать прогрессированию нейродегенерации [37].

4. Ацетилхолин

Экспрессия и функционирование ацетилхолина тесно связаны с БА [38]. Ацетилхолин — это часто встречающийся метаболит бактерий, особенно *Lactobacillus plantarum*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* [39]. Хотя ацетилхолин не пересекает гематоэнцефалитический барьер (ГЭБ), его прекурсор холин может переноситься в головной мозг через носитель, присутствующий на эндотелиоцитах капилляров. Попад-

в головной мозг, холин может способствовать биосинтезу ацетилхолина [40].

5. Дофамин

Нарушение регуляции дофаминами системы в значительной степени способствует патологическому прогрессированию БА [41]. Стафилококки в кишечнике человека вырабатывают значительное количество дофамина в результате ферментативной активности ароматической аминокислоты декарбоксилазы [42]. Нарушение деятельности дофаминами системы, вызванное изменениями МК, может ускорить патологический процесс в ЦНС, включая БА [37].

Выработка метаболитов

Как упоминалось ранее, МК может продуцировать биоактивные метаболиты, которые способны пересекать ГЭБ и напрямую или косвенно влиять на когнитивную функцию через иммунную систему, нейроэндокринную систему или вагусные механизмы [25].

1. LPS

Это гликолипид, образующийся в результате сочетания жиров и полисахаридов. В соответствующей возрастной контрольной группе стандартные уровни LPS в неокортексе пожилых пациентов были повышены в несколько раз. Нейровоспаление у пациентов с БА может зависеть от уровней LPS [43].

Помимо нейровоспаления LPS вызывает активацию микроглии, повышение проницаемости кишечника и изменения ГЭБ [44]. Эксперименты на животных также подтвердили, что внутрибрюшинная инъекция LPS может увеличивать уровни белка Аβ в гиппокампе мышей, что вызывает трудности в обучении [45].

2. TMAO

Способствует нейровоспалению и скоплению Аβ и тау-белка в результате нарушения баланса кишечных микроорганизмов. Кроме того, индуцирует высвобождение провоспалительных медиаторов [46].

TMAO вызывает нейродегенерацию, действуя на уязвимые нейроны, головной мозг и старение нейронов, усиливая нарушения митохондриальной функции от оксидативного стресса [47], и может приводить к ухудшению когнитивной функции. Таким образом, препараты, направленные на действие TMAO, могут ингибировать течение БА [48].

3. SCFA

SCFA участвуют в нервной проводимости и регулируют познавательную функцию и поведение. Масляная кислота и пропионовая кислота могут способствовать экспрессии тирозина и триптофан-гидроксилазы, которые задействованы в синтезе дофамина, норэпинефрина и 5-НТ [49].

4. Аминокислота

Функция нейронов в головном мозге пациента с БА находится под значительным воздействием метаболизма глутамата [50]. Уменьшение уровней триптофана

снижает уровни 5-НТ и ведет к нарушению когнитивной функции [51].

Аналогичным образом, кишечные бактерии влияют на метаболизм тирозина и валина. Тирозин — предшественник нейромедиаторов дофамина, норэпинефрина и эpineфрина. Эти тирозин-зависимые нейромедиаторы воздействуют на различные центральные и периферические функции, которые задействованы в реакции на стресс и кратковременной памяти [52]. Снижение концентрации валина в плазме крови связано с более быстрой утратой когнитивной функции, и у пациентов с БА отмечаются значительно более низкие уровни валина. С другой стороны, поскольку головной мозг поглощает валин быстрее других аминокислот с разветвленными цепями, более высокие концентрации валина могут снизить риск БА [53].

5. Желчные кислоты (ЖК)

Могут продуцироваться в головном мозге или передаваться из периферического кровотока в головной мозг через транспортеры ЖК через ГЭБ. ЖК влияют на когнитивную функцию, память и моторные навыки [54]. Kiriya and Nochi [55] исследовали взаимосвязь между микрофлорой кишечника, распределением ЖК и генетической вариативностью в этиологии БА. Конъюгированная ЖК тауроурсодеоксихолевая кислота (TUDCA) обнаружена в испытаниях уменьшения образования пептидов Аβ в гиппокампе и лобной коре и способствует лучшей памяти. ЖК, таким образом, имеют потенциал для защиты от заболеваний нервной системы [55].

Нарушение регуляции иммунной функции

Активированные астроциты играют поддерживающую роль, воздействуют на нейровоспаление при БА и оказывают нутритивную и метаболическую поддержку нейронам [56]. Для удаления накопившегося Аβ астроциты также выделяют хемокины и провоспалительные цитокины. Положительная обратная связь формируется за счет избыточного отложения Аβ, в результате чего происходит активация астроцитов и увеличивается высвобождение провоспалительных цитокинов. Массивная выработка провоспалительных цитокинов может повредить микроглии, нарушить их способность удалять токсичный Аβ и восстанавливать связи между нейронами, а также может вызывать необратимое повреждение головного мозга [57].

Образование лимфоидной ткани, связанной с кишечником, играет роль в активации врожденного иммунитета. Также микрофлора кишечника регулирует адаптивные местные и системные иммунные реакции. Изменения микрофлоры кишечника связаны с повышенной проницаемостью периферических иммунных клеток в ГЭБ, увеличением активации микроглии, скоплением Аβ и нарушением когнитивной функции в мышинной модели БА [58].

Кишечник и нейровоспаление

БА характеризуется системным и кишечным воспалением, которое связано с увеличением воспалитель-

ных маркеров, таких как интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ6, ИЛ12 и ИЛ18, интерферон и фактор некроза опухоли, что приводит к гибели нейронов и отложению Аβ и тау-белка [59].

С другой стороны, кишечная флора тесно связана с кишечником и нейровоспалением [60]. Иммунное взаимодействие микрофлоры и организма-хозяина в кишечнике приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов, например цитокинов ИФН-γ, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α, и воспалительных медиаторов, а также специфических антител, участвующих в регуляции иммунитета головного мозга [61]. Увеличение уровней провоспалительных маркеров в кишечнике сопровождается усилением системного воспаления и процессов нейровоспаления [48].

Кроме того, микробные нарушения на уровне кишечника могут влиять на проницаемость кишечника и вызывать активацию системного иммунитета [46]. Пациенты с БА имеют заметно более высокие уровни кальпротектина в головном мозге и спинномозговой жидкости, что является маркером кишечного воспаления. Это говорит о том, что проницаемость кишечника может быть связана с патогенезом БА [62]. Кишечное воспаление (особенно что касается МК) также может зависеть от пола. В мышинной модели колита введение 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислоты вызвало более тяжелое воспаление в толстой кишке самцов мышей [63].

Нарушение гематоэнцефалического барьера

Даже на ранних стадиях БА наблюдается нарушение ГЭБ. Такое нарушение связано с более тяжелой амилоидной патологией, поскольку нарушается клиренс Аβ и отмечается утрата плотного контакта перicyтoв и клеток эндотелия [64]. Исследования на животных показали, что скопление Аβ и тау-белка или смерть нейронов могут предшествовать изменениям ГЭБ [65].

С другой стороны, в исследованиях на животных дисбиоз кишечника был связан с повышенной проницаемостью ГЭБ, которая улучшается после восстановления баланса кишечной микрофлоры [66].

Окисдательный стресс

В стрессовых условиях увеличивается образование активных форм кислорода в митохондриях и повышается риск развития БА. Оксидативный стресс увеличивает гиперфосфорилирование тау-белка и скопление Аβ при БА, что в конечном счете приводит к утрате связей между нейронами и гибели нейронов [67].

Поскольку дисбиоз кишечника влияет на степень оксидативного стресса ЦНС, он может играть роль в развитии БА. Например, преобразование NO из нитрата и нитрита под действием *Lactobacillus*, *E. coli* и *Bifidobacterium* увеличивает проницаемость ГЭБ и способствует нейротоксичности при БА [68]. Патогенные энтеробактерии, такие как *Salmonella* и *E. coli*, могут вызывать выработку сульфида водорода в желудке, который уменьшает потребление кислорода

митохондриями и повышает экспрессию провоспалительных цитокинов [69]. Основным источником водорода (в значительной степени способного к диффузии биоактивного газа) являются анаэробные кокки из семейства энтеробактерий. Снижение синтеза водорода и ограниченное количество газа, доступного нейронам ЦНС, может приводить к дисбиозу кишечника [70].

Синдром раздраженного кишечника

Воспаление связано с разрушением эпителиального барьера кишечника, состоянием, при котором эндотоксины, воспалительные клетки и патогенные микроорганизмы легче проникают в кишечник [71]. В то время как определенные кишечные микроорганизмы, такие как *Lactobacillus plantarum*, *Escherichia coli* Nissle и *Bifidobacterium infantis*, усиливают экспрессию белков плотного соединения, другие, например *Bacteroides fragilis*, разрушают кишечный барьер [72]. Образцы сыворотки крови пациентов с деменцией показали повышенное содержание маркеров проницаемости кишечника, таких как диаминооксидаза, и повышенные уровни воспалительных медиаторов, включая уровни растворимого кластера дифференцировки 14, по сравнению с контрольной группой [73].

Взаимосвязь БА и половых различий ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ И ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ БА

Две трети пациентов с БА — женщины; женщины имеют больший пожизненный риск развития БА (каждая пятая) по сравнению с мужчинами (каждый десятый) [74]. Половые различия по генетике, расе, структуре и функции головного мозга, половым гормонам, случаям инфекции и воспаления, а также образу жизни (например образованию, род деятельности, уровень физической активности и продолжительность сна) могут способствовать развитию БА. Женщины чаще сталкиваются с БА в силу большей продолжительности жизни по сравнению с мужчинами [75].

Генетический фактор (ген APOE)

Ген APOE находится на хромосоме 19 с тремя аллелями (ε2=8%, ε3=77% и ε4=15%). Аллель APOE ε4 связан с БА [76]. Влияние генотипа APOE ε4 более заметно у женщин, чем у мужчин [77]. Риск БА возрастает примерно в 4 и 10 раз у женщин с одним и двумя аллелями APOE ε4, в то время как у мужчин риск практически не повышается при наличии одного аллеля APOE и повышается в четыре раза при наличии двух аллелей APOE ε4 [78].

Раса

Пожилые представители испаноговорящего и афроамериканского населения больше подвержены риску БА по сравнению с европеоидной расой [79]. Считается, что различия в состоянии здоровья, образе жизни

и социально-экономическом положении способствуют более высокому риску БА. Сюда относится большая распространенность ССЗ, СД 2-го типа, гипертензии и воздействие неблагоприятных факторов в раннем детстве, а также низкий уровень образования и физической активности [80].

Структура и функции головного мозга

У мужчин размер головы и головного мозга на 10 % больше, чем у женщин [81]. Кроме того, у женщин больше серого вещества мозга и больший размер гиппокампа, в то время как у мужчин больше белого вещества, больший размер миндалевидного тела и таламуса. Эти половые различия влияют на деятельность мозга. В частности, мужчины демонстрируют лучший результат при выполнении визуальных заданий, а женщины — вербальных [82].

Гормональный фактор

Эстроген защищает от БА. Он снижает уровни Аβ, стимулируя образование везикул, содержащих белок-предшественник амилоида (APP), из аппарата Гольджи, способствуя тем самым доставке APP на поверхность клеток [83].

Было показано, что гормон участвует в эмоциях, памяти и когнитивной функции. Ряд исследований продемонстрировали большую распространенность БА у женщин в период постменопаузы [84]. Количество женщин, начавших принимать препараты гормон-заместительной терапии в первые пять лет после менопаузы и заболевших БА, было на 30 % меньше по сравнению с количеством женщин, которые не проходили гормон-заместительную терапию [85].

Было установлено, что кроме эстрогена и тестостерона в развитии БА играют роль и другие гормоны, включая окситоцин, пролактин и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Окситоцин и пролактин могут принимать участие в нейропротективном действии и регуляции воспаления [86]. Повышенные уровни ФСГ связывают с метаболизмом липидов, ожирением и нарушением когнитивной функции у женщин в период постменопаузы. Блокада ФСГ улучшала когнитивную функцию у мышей с БА [87].

Травма головного мозга

Существует связь между травмой головного мозга (ТГМ) и повышенным риском БА [88]. По сравнению с мужчинами, женщины чаще сталкиваются с неблагоприятными исходами, более тяжелыми симптомами и более медленным восстановлением после умеренной травмы и сотрясений головного мозга [89]. Назначение эстрогена до и после ТГМ повышает выживаемость нейронов, существенно уменьшает апоптоз и улучшает функциональные исходы [90].

Инфекция и воспаление

Продemonстрированы половые различия в реакции на инфекции и воспаление. В частности, при снижении уровня эстрадиола женщины сталкиваются с более тяжелой болезнью и худшим прогнозом по сравнению

с мужчинами [91]. Например, особенно после менопаузы, женщины подвержены большему риску хронических воспалений, например рассеянного склероза, волчанки и ревматоидного артрита [92].

Факторы образа жизни

Сидячий образ жизни связан с более высоким риском деменции и более заметным ухудшением когнитивной функции среди пожилого населения [93]. Чаще всего женщины менее физически активны, чем мужчины. Было показано, что увеличение физической активности повышает синтез нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), который играет важнейшую роль в развитии, росте и пластичности нейронов, а также в формировании, выживаемости и синаптической пластичности новых нейронов гиппокампа [94].

Большой риск БА связан с низкими показателями профессиональной и академической деятельности. Профессии, требующие более высокого уровня образования и умственной деятельности, увеличивают когнитивный запас человека. Женщины в странах с низким уровнем дохода реже имеют возможность учиться, что отрицательно влияет на накопление ими когнитивного резерва [95]. Женщины чаще испытывают недостаток сна и сталкиваются с бессонницей, особенно в период менопаузы, по сравнению с мужчинами. Недостаток сна приводит к накоплению бляшек Аβ [96].

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В СИМПТОМАХ

Пациентки чаще имели ухудшение когнитивных и функциональных способностей, депрессию, бредовое представление и нарушение памяти, включая вербальное научение, отсроченное воспроизведение и зрительную память [97]. Мужчины чаще демонстрировали равнодушие, беспокойство и враждебность [98].

Метаанализ 15 исследований пациентов с БА показал стабильно лучшие показатели у мужчин по сравнению с женщинами, что касается вербальной, зрительно-пространственной, эпизодической и семантической памяти, независимо от возраста, уровня образования и тяжести заболевания [99]. Тем не менее, сообщалось, что преклинические симптомы депрессии существенно повышали риск деменции, особенно БА, у мужчин, а не у женщин [100]. Женщины более подвержены патологическим нарушениям, в то время как у мужчин больший когнитивный резерв [101].

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ И ДИАГНОЗ

Проводилось исследование для изучения уровней Аβ и тау-белка в головном мозге методом позитронно-эмиссионной томографии с участием 298 мужчин и женщин с нормальной когнитивной функцией. Было обнаружено, что недиагностированная ранее БА чаще встречалась у женщин, несмотря на отсутствие симптомов. Результаты показывают, что несмотря на то, что женщины могут быть более подвержены развитию БА и появлению симптомов, у них могут наблюдаться половые особенности, которые сглаживаются на ранних стадиях заболевания [102]. Например, нарушение когнитивной функции

у женщин связывают с более заметным уменьшением беглости действий, в то время как у мужчин оно проявляется заметным ухудшением зрительно-пространственной ориентации. У женщин тяжесть бредового состояния связывали с деменцией [103].

В отличие от женщин, тяжесть бредового состояния у мужчин была выше у лиц с низким уровнем образования. Наблюдаемые различия зависели от пола и расы. Афроамериканки заявляли о больших трудностях в основных видах повседневной деятельности (BADL) и инструментальных действиях по самообслуживанию (IADL) за исключением одевания и пользования телефоном. По сравнению с мужчинами, неиспаноговорящие женщины европеоидной расы сообщали о существенно больших затруднениях с перемещением, включая половые различия в связанной с перемещением повседневной деятельности. Афроамериканцы и неиспаноговорящие мужчины европеоидной расы имели схожие трудности при выполнении действий BADL. Тем не менее, по всем параметрам IADL афроамериканцы имели больше затруднений по сравнению с неиспаноговорящими мужчинами европеоидной расы [104].

Исследования с применением магнитно-резонансной томографии (МРТ) показали более значительную утрату серого вещества в отделах головного мозга, включая предклинья полушарий головного мозга с обеих сторон, хвостатое ядро, энторинальную извилину, таламус, среднюю височную извилину, островок и миндалевидное тело у женщин с БА по сравнению с мужчинами [105]. Кроме того, нейровизуализационные исследования показали, что степень атрофии гиппокампа влияет на прогрессирование БА у женщин больше, чем у мужчин. Нейровизуализационное исследование

продемонстрировало, что женщины в период после менопаузы имеют большие отложения тау-белка и Аβ по сравнению с мужчинами в нижней теменной, ростральной средней лобной и латеральной затылочной зонах по сравнению с мужчинами того же возраста [106].

Потенциальные
терапевтические стратегии
при БА, направленные на
ось кишечной микрофлоры
и головного мозга (табл. 1)

Изменения питания

Средиземноморская диета подразумевает потребление большого количества фруктов, овощей, злаков и бобовых и малое потребление мяса, жирных молочных продуктов и сладостей [107]. Такое питание связывают с лучшей когнитивной функцией, уменьшением атрофии головного мозга в зонах, подверженных указанной патологии, большим содержанием каротиноидов и большей экскреции параоксоназы, лучшей ситуацией с SCFA, повышением разнообразия микрофлоры кишечника и меньшим значениям маркеров воспаления (например С-реактивного белка) [108].

Уменьшение воспаления и оксидативного стресса в головном мозге и высокое содержание волокон, витамина С, бета каротина и фолата оказывают защитное действие. В результате этого улучшается функция головного мозга и повышается физический объем [109]. Также сообщалось о том, что дефицит обогащенных транс-жирных кислот может уменьшать дисфункцию ГЭБ и накопление амилоида [110].

Таблица 1. Потенциальные терапевтические стратегии при БА, направленные на ось кишечной микрофлоры и головного мозга

Терапевтические стратегии	Механизм	Ссылка
1. Изменение рациона питания		
Средиземноморская диета	Улучшает когнитивную функцию и повышает разнообразие кишечной микрофлоры. Уменьшает атрофию головного мозга, дисфункцию ГЭБ, оксидативный стресс в результате накопления амилоида и нейровоспаление.	108, 109, 110
Кетоновая диета	Уменьшает нейровоспаление, накопление Аβ и оксидативный стресс. Способствует клеточному захвату Аβ и улучшает синаптическую гибкость.	116, 117
Промежуточное голодание	Способствует образованию нейронов в гиппокампе путем активации GSK-3β и увеличения уровней BDNF, повышает восприимчивость к инсулину, уменьшает воспаление и содействует аутофагии	120
2. Антибиотики	Уменьшают количество кишечной микрофлоры, нагрузку на микроглию и уровни провоспалительных цитокинов.	122, 123
3. Пребиотики	Улучшают когнитивную функцию и память, уровни бутирата, выработку SCFA, восстанавливают баланс против- и провоспалительных бактерий в кишечнике, повышают восприимчивость к инсулину и выработку фактора роста нейронов и BDNF. Также уменьшают скопление Аβ, восстанавливают окислительно-восстановительный баланс и снижают нейровоспаление.	127, 128, 42, 130
4. Пробиотики	Улучшает когнитивную функцию и память, иммуномодуляцию, длительную потенциацию, а также эпителиальный барьер кишечника и функцию ГЭБ. Также уменьшает нейровоспаление, накопление Аβ и оксидативный стресс.	134, 136
5. Трансплантация фекальной микробиоты	Улучшает когнитивную функцию и память, синаптическую пластичность и способствует увеличению количества кишечных микробов, вырабатывающих SCFA. Уменьшает нейрогенез, нарушение памяти, уровни воспалительных цитокинов и образование бляшек Аβ.	123, 108

Table 1. Potential therapeutic strategies for ad targeting the microbiota-gut-brain axis

Therapeutic strategies	Mechanism	Refs
1. Dietary Modification:		
Mediterranean diet	It enhances cognition and gut microbial diversity. It also reduces brain atrophy, BBB dysfunction, amyloid aggregation oxidative stress and neuroinflammation.	108, 109, 110
Ketogenic diet	It reduces neuroinflammation, Aβ accumulation and oxidative stress. It helps intracellular uptake of Aβ, and ameliorate synaptic malleability	116, 117
Intermittent fasting	It promotes hippocampal neurogenesis through activation of GSK-3β and increased BDNF, increase insulin perceptivity, reduce inflammation, and promote autophagy	120
2. Antibiotics	It reduces the intestinal microflora, microglial exertion and pro-inflammatory cytokines.	122, 123
3. Prebiotics	It enhances cognitive and memory functions, butyrate levels, production of SCFAs, restoring the balance between anti - and pro-inflammatory bacteria in the GM, insulin sensitivity and production of nerve growth factor and BDNF. It also reduces Aβ accumulation, restoration of redox homeostasis and neuroinflammation.	127, 128, 42, 130
4. Probiotics	It enhances cognitive and memory functions , immunomodulation, long-term potentiation, and intestinal epithelial barrier and BBB functions. It also reduces neuroinflammation, Aβ accumulation and oxidative stress.	134, 136
5. Fecal microbiota transplantation	It enhances cognitive and memory functions, synaptic plasticity and boosted SCFA-producing gut microbes. It reduces neurogenesis, memory impairment, inflammatory cytokines, and Aβ plaque formation.	123, 108

Кроме того, в другом исследовании потребление большого количества волокон, витаминов (например B1, B9 и B6) и минералов (меди, марганца, магния, железа и калия) связывали с лучшей когнитивной функцией и меньшей немощностью [111]. Продукты питания, богатые витамином D3 (например, молочные продукты и рыба), способствуют росту нейронов [112], а продукты питания, богатые флавоноидами (например виноград, цитрусовые и зеленый чай) либо полиненасыщенной докозагексаеновой жирной кислотой (например рыба), могут уменьшать отложения Aβ и тау-белка и нейровоспаление [113].

Диеты, схожие с диетами, направленными на антигипертензивный эффект (DASH), также оказывают благоприятное действие на головной мозг, если сочетаются с физической активностью [114]. Диеты, сочетающие в себе элементы средиземноморской диеты и диеты DASH, богатые фруктами, овощами, цельными зёрнами, молочными продуктами с низким содержанием жира и белками, могут эффективно отсрочить ухудшение когнитивной функции [115].

Кетодиета также благоприятно влияет на здоровье головного мозга. В исследованиях на мышах кетоны снижали оксидативный стресс, способствовали клеточному захвату Aβ и улучшали синаптическую гибкость [116]. В мышинных моделях было продемонстрировано, что кетоновые тела влияют на передачу нервных импульсов, уменьшают нейровоспаление и оксидативный стресс, а также снижают накопление Aβ и способствуют лучшей грамотности и памяти [117]. Также было показано, что кетоновая диета меняет микрофлору кишечника, уменьшает патологию и улучшает когнитивную функцию [118].

Сочетание средиземноморской и кетоновой диет связано с повышением выделения SCFA МК, лучшими параметрами СМЖ, что касается содержания Aβ и тау-белка, и лучшей когнитивной функцией [119].

В исследованиях на животных было обнаружено, что интервальное голодание содействует образованию

нервной ткани в гиппокампе путем активации гликоген-синтаза-киназы-3-бета (GSK-3β) и повышения уровня BDNF, увеличению восприимчивости к инсулину, уменьшению воспаления и способствует аутофагии и образованию белка [120]. Снижение количества калорий, поступающих от углеводов, предотвращало накопление Aβ у самок мышей с БА, но не у самцов мышей [121], что было связано с половыми различиями в ферментах-предшественниках амилоида.

В заключение следует отметить, что изменения образа жизни, как правило, безопаснее медикаментозного вмешательства, поскольку они более доступны, просты в выполнении и снижают нагрузку на лиц, осуществляющих уход.

Антибиотики

Антибиотики могут влиять на течение БА за счет изменения микрофлоры кишечника. Анализ ДНК слепой кишки и экскрементов мышей, получавших антибиотики, показал, что отложение Aβ в значительной степени уменьшилось, и было возможно восстановить микрофлору кишечника до уровня контрольной группы. Аналогичным образом восстановилась проницаемость кишечника, а реактивность глиальных клеток в исходной области уменьшилась [122]. Нагрузка на микроглию также уменьшилась, снизились уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-17А у самцов, но не у самок [123].

Применение цефтриаксона может снизить концентрацию глутамата через преобразование транспорта глутамата, который часто обнаруживается в зоне отложения Aβ, тем самым повышается активность нейронов у мышей [124].

Тем не менее, некоторые антибиотики (такие как стрептозоцин и ампициллин) могут нарушить баланс кишечных бактерий [125]. Применение антибиотиков способствует развитию болезни или ухудшает ее течение. При введении ампициллина крысам наблюдалось увеличение концентрации глюкокортикоидов, тревожности и ухудшение пространственной памяти. Увели-

чение концентрации глюкокортикоидов связывают с ухудшением памяти и падением уровней BDNF в гиппокампе, которые являются распространенными признаками БА. Лечение ампициллином в значительной степени подавляет действие рецепторов NMDA в гиппокампе крыс [126].

Пребиотики

Пребиотики представляют собой короткоцепочечные углеводные вещества, которые способны активно стимулировать рост и (или) активность одного или нескольких типов полезных кишечных бактерий [127]. Они также уменьшают отложение Аβ, восстанавливают окислительно-восстановительный баланс и увеличивают уровни бутирата [42].

Дрожжевой бета глюкан увеличивал выработку SCFA, восстанавливал баланс противо- и провоспалительных бактерий в МК и уменьшал нейровоспаление [128].

Маннанолигосахариды улучшали когнитивную функцию и память, увеличивали синтез SCFA, уменьшали накопление Аβ в коре головного мозга, гиппокампе и миндалевидном теле, а также уменьшали нейровоспаление [42].

Обнаружено, что лактулоза уменьшает нейровоспаление, способствует восприимчивости к инсулину и улучшает краткосрочную память и способность к обучению [129].

Феруловая кислота обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием и увеличивает выработку фактора роста нейронов и BDNF [130].

Эффект пребиотиков у мужчин и женщин различается. Прием олигофруктозы увеличивал количество Bacteroidetes у самок, но не у самцов крыс, несмотря на повышение концентрации бутирата [131].

Другие авторы придерживаются мнения, что требуется дальнейшее обоснование клинического использования пребиотиков, чтобы сделать вывод по нормализации ряда факторов с учетом возраста, пола, расы и рациона питания [132].

Пробиотики

Это живые микроорганизмы, которые меняют микрофлору кишечника, делая ее благоприятной [133]. Добавление в рацион питания пробиотиков улучшает иммуномодуляцию, длительную потенцию, а также эпителиальный барьер кишечника и функцию ГЭБ [134]. Мыши, получавшие пробиотики, имели лучшую память, существенно меньшее количество бляшек и менее тяжелое нейровоспаление [135].

Пробиотики защищают от воспаления, стресса и окислительных эффектов у человека [136].

Действие пробиотиков у самцов и самок также неодинаковое: пробиотики снижали количество тучных клеток слизистой толстого кишечника и уровни провоспалительных цитокинов только у самок, но не у самцов [137].

Синбиотическая смесь пробиотика и пребиотика улучшала память, зрительно-пространственные, исполнительные и речевые способности и снижала образование провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-12 и ФНО-α) [138].

Трансплантация фекальной микробиоты

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) — это методика трансплантации предварительно исследованных экскрементов в ЖКТ пациента с целью восстановления функции и повышения разнообразия кишечных микроорганизмов [139]. Фекальный материал получают из банка экскрементов и вводят в рамках колоноскопии, в форме клизмы или капсулы [140].

Dodiya et al. [123] обнаружили, что ТФМ улучшала когнитивную функцию, снижала накопление Аβ и экспрессию тау-белка, повышала синаптическую пластичность и способствовала увеличению количества кишечных микробов, вырабатывающих SCFA. Фекальная трансплантация от мыши-донора с БА здоровой мыши приводила к снижению нейрогенеза, ухудшению памяти, росту количества воспалительных цитокинов и образованию бляшек Аβ [108].

Заключение

БА — глобальная проблема здравоохранения. Ось кишечника и головного мозга управляет функцией головного мозга и кишечника. Используя ряд путей, дисбиоз кишечника способствует патофизиологии БА и нарушению когнитивной функции. Это приводит к накоплению тау-белка и Аβ, нарушению иммунной регуляции, нейровоспалению, нарушению гематоэнцефалитического барьера, оксидативному стрессу и синдрому раздраженного кишечника. Половые различия могут иметь значительный эффект на МК. Женщины составляют две трети пациентов с БА, и риск развития БА в течение жизни у них выше. Стратегии лечения БА, направленные на ось кишечника и головного мозга, включают изменения рациона питания. Их эффективность можно повысить при соблюдении диеты, богатой волокнами, витаминами и минералами. Промежуточное голодание в сочетании с кетоновой диетой активирует GSK-3β и повышает уровни BDNF, что способствует нейрогенезу в гиппокампе. Пробиотики, пребиотики и трансплантация фекальной микробиоты могут иметь важное значение.

Список литературы / References:

1. Meng X, Su J, Li H, et al. Effectiveness of caregiver non-pharmacological interventions for behavioural and psychological symptoms of dementia: An updated meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2021 Nov; 71: 101448. doi: 10.1016/j.arr.2021.101448. Epub 2021 Aug 17.
2. Larson EB, Shadlen MF, Wang L, et al. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med.* 2004 Apr 6;140(7):501-9. doi: 10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00008.
3. Schwab ED, Queiroz R, Fiebrantz AK, et al. Hypothesis on ontogenesis and pathophysiology of Alzheimer's disease. *einstein (São Paulo).* 2022 Nov 25;20:eRW0170. doi: 10.31744/einstein_journal/2022RW0170. eCollection 2022.
4. Ashraf G.M., Tarasov V.V., Makhmutova A. et al. The Possibility of an Infectious Etiology of Alzheimer Disease. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56: 4479-4491. DOI: 10.1007/s12035-018-1388-y.
5. Tarawneh R, Holtzman DM. The clinical problem of symptomatic Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 May;2(5):a006148. doi: 10.1101/cshperspect.a006148.

6. Bird TD. Genetic factors in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2005 Mar 3;352(9):862-4. doi: 10.1056/NEJMp0508027.
7. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, et al. "The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems." *Ann Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun;28(2):203-209.
8. Tan SH, Karri V, Tay NWR, et al. Emerging pathways to neurodegeneration: dissecting the critical molecular mechanisms in Alzheimer's disease, Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother*. 2019 Mar;111:765-777. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.101. Epub 2019 Jan 3.
9. Kim MS, Kim Y, Choi H, et al. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model. *Gut*. 2020 Feb;69(2):283-294. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317431. Epub 2019 Aug 30.
10. Long-Smith C, O'Riordan KJ, Clarke G, et al. Microbiota-Gut-Brain Axis: New Therapeutic Opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020 Jan 6;60:477-502. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628. Epub 2019 Sep 10.
11. Askarova S, Umbayev B, Masoud AR, et al. The Links Between the Gut Microbiome, Aging, Modern Lifestyle and Alzheimer's Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:104. https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00104
12. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010 Jul;90(3):859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
13. Chu C, Murdock MH, Jing D, et al. The microbiota regulate neuronal function and fear extinction learning. *Nature*. 2019 Oct; 574(7779):543-548. doi: 10.1038/s41586-019-1644-y. Epub 2019 Oct 23.
14. Gubert C, Kong G, Renoir T, et al. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis*. 2020 Feb;134:104621. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104621. Epub 2019 Oct 16.
15. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012 May 9; 486(7402):222-7. doi: 10.1038/nature11053.
16. Yurkovetskiy L, Burrows M, Khan AA, et al. Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity*. 2013 Aug 22; 39(2):400-12. doi: 10.1016/j.immuni.2013.08.013.
17. Org E, Mehrabian M, Parks BW, et al. Sex differences and hormonal effects on gut microbiota composition in mice. *Gut Microbes*. 2016 Jul 3; 7(4):313-322. doi: 10.1080/19490976.2016.1203502. Epub 2016 Jun 29.
18. Sinha T, Vich Vila A, Garmaeva S, et al. Analysis of 1135 gut metagenomes identifies sex-specific resistome profiles. *Gut Microbes*. 2019;10(3):358-366. doi: 10.1080/19490976.2018.1528822. Epub 2018 Oct 29.
19. Mayneris-Perxachs J, Arnoriaga-Rodríguez M, Luque-Córdoba D, et al. Gut microbiota steroid sexual dimorphism and its impact on gonadal steroids: influences of obesity and menopausal status. *Microbiome*. 2020 Sep 20;8(1):136. doi: 10.1186/s40168-020-00913-x.
20. Westfall S, Iqbal U, Sebastian M, Pasinetti GM. Gut microbiota mediated allostasis prevents stress-induced neuroinflammatory risk factors of Alzheimer's disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019; 168:147-181. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.06.013. Epub 2019 Jul 4.
21. Haghikia A, Jörg S, Duscha A, et al. Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine. *Immunity*. 2015 Oct 20;43(4):817-29. doi: 10.1016/j.immuni.2015.09.007.
22. Alkasir R, Li J, Li X, et al. Human gut microbiota: the links with dementia development. *Protein Cell*. 2017 Feb;8(2):90-102. doi: 10.1007/s13238-016-0338-6. Epub 2016 Nov 19.
23. Rowland I, Gibson G, Heinken A, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018 Feb; 57(1):1-24. doi: 10.1007/s00394-017-1445-8. Epub 2017 Apr 9.
24. Chen, Y.; Xu, J.; Chen, Y. Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders. *Nutrients*. 2021 Jun 19;13(6):2099. doi: 10.3390/nu13062099.
25. Singh V, Roth S, Llovera G, et al. Microbiota Dysbiosis Controls the Neuroinflammatory Response after Stroke. *Journal of Neuroscience* 13 July 2016, 36 (28) 7428-7440; https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016
26. Hendriksen JV, Nottet HS, Smits HA. Secretases as targets for drug design in Alzheimer's disease. *Eur J Clin Invest*. 2002 Jan;32(1):60-8. doi: 10.1046/j.1365-2362.2002.00937.x.
27. Naseri NN, Wang H, Guo J, et al. The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2019 Jul 13;705:183-194. doi: 10.1016/j.neulet.2019.04.022. Epub 2019 Apr 25.
28. Qian XH, Song XX, Liu XL, et al. Inflammatory pathways in Alzheimer's disease mediated by gut microbiota. *Ageing Res Rev*. 2021 Jul; 68: 101317. doi: 10.1016/j.arr.2021.101317. Epub 2021 Mar 9.
29. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Feb 15;108(7):3047-52. doi: 10.1073/pnas.1010529108. Epub 2011 Jan 31.
30. Hrnčir T, Hrnčírova L, Kverka M, Tlaskalová-Hogenová H. The role of gut microbiota in intestinal and liver diseases. *Lab Anim*. 2019 Jun;53(3):271-280. doi: 10.1177/0023677218818605. Epub 2018 Dec 22.
31. Wei S, Peng W., Mai Y. et al. Outer membrane vesicles enhance tau phosphorylation and contribute to cognitive impairment. *J Cell Physiol*. 2020 May;235(5):4843-4855. doi: 10.1002/jcp.29362. Epub 2019 Oct 29.
32. Kocahan S, Doğan Z. Mechanisms of Alzheimer's disease pathogenesis and prevention: the brain, neural pathology, N-methyl-D-aspartate Receptors, tau protein and other risk factors. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017 Feb 28;15(1):1-8. doi: 10.9758/cpn.2017.15.1.1.
33. Bailey MT, Cryan JF. The microbiome as a key regulator of brain, behavior and immunity: Commentary on the 2017 named series. *Brain Behav Immun*. 2017 Nov;66:18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2017.08.017. Epub 2017 Aug 23.
34. Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin Immunol*. 2015 Aug;159(2):122-127. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.014. Epub 2015 Jun 30.
35. Schlegel P, Novotny M, Klimova B, Valis M. "Muscle-Gut-Brain Axis": Can Physical Activity Help Patients with Alzheimer's Disease Due to Microbiome Modulation? *J Alzheimers Dis*. 2019;71(3):861-878. doi: 10.3233/JAD-190460.
36. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012 Nov;10(11):735-42. doi: 10.1038/nrmicro2876. Epub 2012 Sep 24.
37. Qu L., Li Y., Liu F., et al. Microbiota-Gut-Brain Axis Dysregulation in Alzheimer's Disease: Multi-Pathway Effects and Therapeutic Potential. *Aging Dis*. 2024 May 7;15(3):1108-1131. doi: 10.14336/AD.2023.0823-2.
38. Roy J, Tsui KC, Ng J, et al. Regulation of Melatonin and Neurotransmission in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 25;22(13):6841. doi: 10.3390/ijms22136841.
39. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*. 2014 Aug; 28(8): 1221-38. doi: 10.1210/me.2014-1108. Epub 2014 Jun 3.
40. Inazu M. Functional Expression of Choline Transporters in the Blood-Brain Barrier. *Nutrients*. 2019 Sep 20;11(10):2265. doi: 10.3390/nu1102265.
41. Williams BB, Van Benschoten AH, Cimermanic P, et al. Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine. *Cell Host Microbe*. 2014 Oct 8; 16(4):495-503. doi: 10.1016/j.chom.2014.09.001. Epub 2014 Sep 25.

42. Liu C, Goel P, Kaeser PS. Spatial and temporal scales of dopamine transmission. *Nat Rev Neurosci.* 2021 Jun;22(6):345-358. doi: 10.1038/s41583-021-00455-7. Epub 2021 Apr 9.
43. Zhao Y, Jaber V, Lukiw WJ. Secretory Products of the Human GI Tract Microbiome and Their Potential Impact on Alzheimer's Disease (AD): Detection of Lipopolysaccharide (LPS) in AD Hippocampus. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:318. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00318>
44. Benakis C, Martin-Gallausiaux C, Trezzi JP, Melton P, Liesz A, Wilmes P. The microbiome-gut-brain axis in acute and chronic brain diseases. *Curr Opin Neurobiol.* 2020 Apr;61:1-9. doi: 10.1016/j.conb.2019.11.009. Epub 2019 Dec 6.
45. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013 Dec 19;155(7):1451-63. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024. Epub 2013 Dec 5.
46. D'Argenio V, Sarnataro D. Microbiome Influence in the Pathogenesis of Prion and Alzheimer's Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 23; 20(19):4704. doi: 10.3390/ijms20194704.
47. Li D, Ke Y, Zhan R, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes brain aging and cognitive impairment in mice. *Aging Cell.* 2018 Aug;17(4):e12768. doi: 10.1111/ace1.12768. Epub 2018 May 10.
48. Roberts AB, Gu X, Buffa JA, et al. Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential. *Nat Med.* 2018 Sep;24(9):1407-1417. doi: 10.1038/s41591-018-0128-1. Epub 2018 Aug 6.
49. Luca M, Di Mauro M, Di Mauro M, Luca A. Gut Microbiota in Alzheimer's Disease, Depression, and Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Apr 17;2019:4730539. doi: 10.1155/2019/4730539. eCollection 2019.
50. Griffin JW, Bradshaw PC. Amino Acid Catabolism in Alzheimer's Disease Brain: Friend or Foe? *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:5472792. doi: 10.1155/2017/5472792. Epub 2017 Feb 5.
51. Fujii Y, Nguyen TTT, Fujimura Y, et al. Fecal metabolite of a gnotobiotic mouse transplanted with gut microbiota from a patient with Alzheimer's disease. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2019 Nov;83(11):2144-2152. doi: 10.1080/09168451.2019.1644149. Epub 2019 Jul 22.
52. van de Rest O, van der Zwaluw NL, de Groot LC. Literature review on the role of dietary protein and amino acids in cognitive functioning and cognitive decline. *Amino Acids.* 2013 Nov;45(5):1035-45. doi: 10.1007/s00726-013-1583-0. Epub 2013 Aug 29.
53. Polis B, Samson AO. Role of the metabolism of branched-chain amino acids in the development of Alzheimer's disease and other metabolic disorders. *Neural Regen Res.* 2020 Aug;15(8):1460-1470. doi: 10.4103/1673-5374.274328.
54. Han GH, Kim SJ, Ko WK, et al. Transplantation of tauroursodeoxycholic acid-inducing M2-phenotype macrophages promotes an anti-neuroinflammatory effect and functional recovery after spinal cord injury in rats. *Cell Prolif.* 2021 Jun;54(6):e13050. doi: 10.1111/cpr.13050. Epub 2021 May 7.
55. Kiriya Y, Nochi H. The Biosynthesis, Signaling, and Neurological Functions of Bile Acids. *Biomolecules.* 2019; 9(6): 232. DOI: 10.3390/biom9060232
56. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015 Jul;18(7):965-77. doi: 10.1038/nn.4030. Epub 2015 Jun 1.
57. Fox M, Knorr DA, Haptonstall KM. Alzheimer's disease and symbiotic microbiota: an evolutionary medicine perspective. *Ann N Y Acad Sci.* 2019 Aug;1449(1):3-24. doi: 10.1111/nyas.14129. Epub 2019 Jun 10.
58. Galland L. The gut microbiome and the brain. *J Med Food.* 2014 Dec;17(12):1261-72. doi: 10.1089/jmf.2014.7000.
59. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 363. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00363>
60. Sochocka M., Donskow-Lysoniewska K., Diniz B.S. et al. The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease-a Critical Review. *Mol Neurobiol.* 2019 Mar; 56(3):1841-1851. doi: 10.1007/s12035-018-1188-4. Epub 2018 Jun 23.
61. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci.* 2017 Feb;20(2):145-155. doi: 10.1038/nn.4476. Epub 2017 Jan 16.
62. Kowalski K, Mulak A. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019 Jan 31;25(1):48-60. doi: 10.5056/jnm18087.
63. Kozik AJ, Nakatsu CH, Chun H, et al. Age, sex, and TNF associated differences in the gut microbiota of mice and their impact on acute TNBS colitis. *Exp Mol Pathol.* 2017 Dec;103(3):311-319. doi: 10.1016/j.yexmp.2017.11.014. Epub 2017 Nov 22.
64. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol.* 2018 Mar;14(3):133-150. doi: 10.1038/nrnneurol.2017.188. Epub 2018 Jan 29.
65. Szu JI, Obenaus A. Cerebrovascular phenotypes in mouse models of Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021 Aug; 41(8):1821-1841. doi: 10.1177/0271678X21992462. Epub 2021 Feb 8.
66. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med.* 2014 Nov 19;6(263):263ra158. doi: 10.1126/scitranslmed.3009759.
67. Forman, H.J.; Zhang, H. Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Sep;20(9):689-709. doi: 10.1038/s41573-021-00233-1. Epub 2021 Jun 30.
68. Parker, A.; Fonseca, S.; Carding, S.R. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut Microbes.* 2020;11(2):135-157. doi: 10.1080/19490976.2019.1638722. Epub 2019 Aug 1.
69. Beaumont M, Andriamihaja M, Lan A, et al. Detrimental effects for colonocytes of an increased exposure to luminal hydrogen sulfide: The adaptive response. *Free Radic Biol Med.* 2016 Apr;93:155-64. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.028. Epub 2016 Feb 2.
70. Ohta, S. Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic medical gas: Initiation, development and potential of hydrogen medicine. *Pharmacol Ther.* 2014 Oct;144(1):1-11. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.04.006. Epub 2014 Apr 24.
71. Marizzoni M, Provasi S, Cattaneo A, et al. Microbiota and neurodegenerative diseases. *Curr Opin Neurol.* 2017 Dec;30(6):630-638. doi: 10.1097/WCO.0000000000000496.
72. Choi VM, Herrou J, Hecht AL, et al. Activation of *Bacteroides fragilis* toxin by a novel bacterial protease contributes to anaerobic sepsis in mice. *Nat Med.* 2016 May;22(5):563-7. doi: 10.1038/nm.4077. Epub 2016 Apr 18.
73. Stadlbauer V, Engertsberger L, Komarova I, et al. Dysbiosis, gut barrier dysfunction and inflammation in dementia: a pilot study. *BMC Geriatr.* 2020 Jul 20;20(1):248. doi: 10.1186/s12877-020-01644-2.
74. Rajan KB, Weuve J, Barnes LL, et al. Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020-2060). *Alzheimers Dement.* 2021 Dec; 17(12):1966-1975. doi: 10.1002/alz.12362. Epub 2021 May 27.
75. Barford A, Dorling D, Davey Smith G, Shaw M. Life expectancy: women now on top everywhere. *BMJ.* 2006 Apr 8;332(7545):808. doi: 10.1136/bmj.332.7545.808.
76. Bertram L, Tanzi RE. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Oct;9(10):768-78. doi: 10.1038/nrn2494.
77. Corbi G, Conti V, Davinelli S, et al. Dietary phytochemicals in neuroimmunaging: a new therapeutic possibility for humans? *Front Pharmacol.* 2016 Oct 13;7:364. doi: 10.3389/fphar.2016.00364. eCollection 2016.

78. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2009 Aug 13;63(3):287-303. doi: 10.1016/j.neuron.2009.06.026.
79. Alzheimer's Association. 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2017; 13:325–373. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.02.001
80. Glymour MM, Manly JJ. Lifecourse social conditions and racial and ethnic patterns of cognitive aging. *Neuropsychol Rev*. 2008 Sep; 18(3):223-54. doi: 10.1007/s11065-008-9064-z. Epub 2008 Sep 25.
81. Giedd JN, Raznahan A, Mills KL, Lenroot RK. Review: magnetic resonance imaging of male/female differences in human adolescent brain anatomy. *Biol Sex Differ*. 2012 Aug 21;3(1):19. doi: 10.1186/2042-6410-3-19.
82. Cosgrove KP, Mazure CM, Staley JK. Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry. *Biol Psychiatry*. 2007 Oct 15; 62(8): 847-55. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.03.001. Epub 2007 Jun 4.
83. Greenfield JP, Leung LW, Cai D, et al. Estrogen lowers Alzheimer beta-amyloid generation by stimulating trans-Golgi network vesicle biogenesis. *J Biol Chem*. 2002 Apr 5;277(14):12128-36. doi: 10.1074/jbc.M110009200. Epub 2002 Jan 31.
84. Matyi JM, Rattinger GB, Schwartz S, Buhusi M, Tschanz JT. Lifetime estrogen exposure and cognition in late life: the Cache County Study. *Menopause*. 2019 Dec;26(12):1366-1374. doi: 10.1097/GME.0000000000001405.
85. Ambrosino I, Vacante M, Politi C, et al. Sexual differences regarding Alzheimer's disease: a narrative review. *Journal of Gerontology and Geriatrics* 2020; 68:168-73. DOI: 10.36150/2499-6564-376
86. El-Ganainy SO, Soliman OA, Ghazy AA, et al. Intranasal Oxytocin Attenuates Cognitive Impairment, β -Amyloid Burden and Tau Deposition in Female Rats with Alzheimer's Disease: Interplay of ERK1/2/ GSK3 β /Caspase-3. *Neurochem Res*. 2022 Aug;47(8):2345-2356. doi: 10.1007/s11064-022-03624-x. Epub 2022 May 20.
87. Mao L, Wang L, Bennett S, Xu J, Zou J. Effects of follicle-stimulating hormone on fat metabolism and cognitive impairment in women during menopause. *Front Physiol*. 2022 Dec 5; 13: 1043237. doi: 10.3389/fphys.2022.1043237. eCollection 2022.
88. Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giora A. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Jul; 74(7): 857-62. doi: 10.1136/jnnp.74.7.857.
89. Bazarian JJ, Blyth B, Mookerjee S, He H, McDermott MP. Sex differences in outcome after mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2010 Mar; 27(3): 527-39. doi: 10.1089/neu.2009.1068.
90. Naderi V, Khaksari M, Abbasi R, Maghool F. Estrogen provides neuroprotection against brain edema and blood brain barrier disruption through both estrogen receptors α and β following traumatic brain injury. *Iran J Basic Med Sci*. 2015 Feb; 18(2): 138-44.
91. Klein S., Passaretti C., Anker M. et al. The impact of sex, gender and pregnancy on 2009 H1N1 disease. *Biol Sex Differ*. 2010 Nov 4;1(1):5. doi: 10.1186/2042-6410-1-5.
92. Straub RH, Schradin C. Chronic inflammatory systemic diseases: An evolutionary trade-off between acutely beneficial but chronically harmful programs. *Evol Med Public Health*. 2016 Jan 27;2016(1):37-51. doi: 10.1093/emph/eow001.
93. Willey JZ, Gardener H, Caunca MR, et al. Leisure-time physical activity associates with cognitive decline: The Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2016 May 17;86(20):1897-903. doi: 10.1212/WNL.0000000000002582. Epub 2016 Mar 23.
94. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study*. *JAMA*. 2000 Feb 23; 283(8): 1007-15. doi: 10.1001/jama.283.8.1007.
95. Karp A, Kåreholt I, Qiu C, Bellander T, Winblad B, Fratiglioni L. Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol*. 2004 Jan 15; 159(2): 175-83. doi: 10.1093/aje/kwh018.
96. Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, et al. β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Apr 24;115(17):4483-4488. doi: 10.1073/pnas.1721694115. Epub 2018 Apr 9.
97. Gale SD, Baxter L, Thompson J. Greater memory impairment in dementing females than males relative to sex-matched healthy controls. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2016;38(5):527-33. doi: 10.1080/13803395.2015.1132298. Epub 2016 Jan 6.
98. Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, et al. Delusions of Japanese patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 Jun; 18(6):527-32. doi: 10.1002/gps.864.
99. Irvine K, Laws KR, Gale TM, Kondel TK. Greater cognitive deterioration in women than men with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34(9):989-98. doi: 10.1080/13803395.2012.712676. Epub 2012 Aug 23.
100. Li R, and van Singh M. Sex differences in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014 Aug;35(3):385-403. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.01.002. Epub 2014 Jan 13.
101. Schmidt R, Kienbacher E, Benke T, et al. Sex differences in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr*. 2008; 22: 1-15.
102. Buckley RF, Mormino EC, Chhatwal J, et al. Associations between baseline amyloid, sex, and APOE on subsequent tau accumulation in cerebrospinal fluid. *Neurobiol Aging*. 2019 Jun;78:178-185. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.019. Epub 2019 Mar 7.
103. Bianchetti A, Ferrara N, Padovani A, et al. Timely. Detection of mild cognitive impairment in Italy: an expert opinion. *J Alzheimers Dis*. 2019; 68(4): 1401-1414. doi: 10.3233/JAD-181253.
104. Garrett SL, Sawyer P, Kennedy RE, et al. Racial and sex differences in associations between activities of daily living and cognition in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Dec; 61(12): 2174-2180. doi: 10.1111/jgs.12543.
105. Skup M, Zhu H, Wang Y, et al. Sex differences in grey matter atrophy patterns among AD and aMCI patients: results from ADNI. *Neuroimage*. 2011 Jun 1; 56(3): 890-906. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.02.060. Epub 2011 Feb 26.
106. Williamson J, Yabluchanskiy A, Mukli P, et al. Sex differences in brain functional connectivity of hippocampus in mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci*. 2022; 14: 959394. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.959394>
107. Sofi, F.; Macchi, C.; Abbate, R.; Gensini, G.F.; Casini, A. Mediterranean diet and health. *Biofactors*. 2013; 39: 335–342. doi: 10.1002/biof.1096
108. Wang M.; Cao, J.; Gong C.; Amakye W.K.; Yao, M.; Ren, J. Exploring the microbiota-Alzheimer's disease linkage using short-term antibiotic treatment followed by fecal microbiota transplantation. *Brain Behav Immun*. 2021 Aug; 96: 227-238. doi: 10.1016/j.bbi.2021.06.003. Epub 2021 Jun 7.
109. Prinelli F, Fratiglioni L, Kalpouzos G, et al. Specific nutrient patterns are associated with higher structural brain integrity in dementia-free older adults. *Neuroimage*. 2019 Oct 1; 199: 281-288. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.05.066. Epub 2019 May 30.
110. Kao YC, Ho PC, Tu YK, Jou IM, Tsai KJ. Lipids and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 22; 21(4): 1505. doi: 10.3390/ijms21041505.
111. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Neurosci Lett*. 2003 Jun 5; 343(2): 139-43. doi: 10.1016/s0304-3940(03)00303-3.
112. Brown J, Bianco JI, McGrath JJ, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett*. 2003 Jun 5; 343(2): 139-43. doi: 10.1016/s0304-3940(03)00303-3.

113. Szczechowiak K, Diniz BS, Leszek J. Diet and Alzheimer's dementia — Nutritional approach to modulate inflammation. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019 Sep; 184: 172743. doi: 10.1016/j.pbb.2019.172743. Epub 2019 Jul 26.
114. Blumenthal JA, Smith PJ, Mabe S, et al. Lifestyle and neurocognition in older adults with cognitive impairments: A randomized trial. *Neurology.* 2019 Jan 15;92(3):e212-e223. doi: 10.1212/WNL.0000000000006784. Epub 2018 Dec 19.
115. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015 Sep;11(9):1007-14. doi: 10.1016/j.jalz.2014.11.009. Epub 2015 Feb 11.
116. Yin JX, Maalouf M, Han P, et al. Ketones block amyloid entry and improve cognition in an Alzheimer's model. *Neurobiol Aging.* 2016 Mar; 39: 25-37. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.11.018. Epub 2015 Dec 7.
117. Jang J, Kim SR, Lee JE, et al. Molecular Mechanisms of Neuroprotection by Ketone Bodies and Ketogenic Diet in Cerebral Ischemia and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):124. Published 2023 Dec 21. doi: 10.3390/ijms25010124.
118. Carranza-Naval MJ, Vargas-Soria M, Hierro-Bujalance C, et al. Alzheimer's Disease and Diabetes: Role of Diet, Microbiota and Inflammation in Preclinical Models. *Biomolecules.* 2021 Feb 10;11(2):262. doi: 10.3390/biom11020262.
119. Kwas MI, Lockhart SN, Kim J, et al. Modified Mediterranean ketogenic diet resolves default mode network connectivity differences between adults with normal and impaired cognition. *Alzheimer's Dement.* 2021;17: e056711. <https://doi.org/10.1002/alz.056711>
120. Park S, Zhang T, Wu X, Yi Qiu J. Ketone production by ketogenic diet and by intermittent fasting has different effects on the gut microbiota and disease progression in an Alzheimer's disease rat model. *J Clin Biochem Nutr.* 2020 Sep;67(2):188-198. doi: 10.3164/jcbn.19-87. Epub 2020 Mar 20.
121. Schafer MJ, Alldred MJ, Lee SH, et al. Reduction of β -amyloid and γ -secretase by calorie restriction in female Tg2576 mice. *Neurobiol Aging.* 2015 Mar; 36(3): 1293-302. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.043. Epub 2014 Dec 4.
122. Sasmita AO. Modification of the gut microbiome to combat neurodegeneration. *Rev Neurosci.* 2019 Nov 26; 30(8): 795-805. doi: 10.1515/revneuro-2019-0005.
123. Dodiya HB, Kuntz T, Shaik SM, et al. Sex-specific effects of microbiome perturbations on cerebral A β amyloidosis and microglia phenotypes. *J Exp Med.* 2019 Jul 1; 216(7): 1542-1560. doi: 10.1084/jem.20182386. Epub 2019 May 16.
124. Hefendehl JK, LeDue J, Ko RW, Mahler J, Murphy TH, MacVicar BA. Mapping synaptic glutamate transporter dysfunction in vivo to regions surrounding A β plaques by iGluSnFR two-photon imaging. *Nat Commun.* 2016 Nov 11;7:13441. doi: 10.1038/ncomms13441.
125. Zarrinpar A, Chaix A, Xu ZZ, et al. Antibiotic-induced microbiome depletion alters metabolic homeostasis by affecting gut signaling and colonic metabolism. *Nat Commun.* 2018 Jul 20;9(1):2872. doi: 10.1038/s41467-018-05336-9.
126. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2019 May 22; 16(1):108. doi: 10.1186/s12974-019-1494-4.
127. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods.* 2019 Mar 9;8(3):92. doi: 10.3390/foods8030092.
128. Xu M, Mo X, Huang H, et al. Yeast β -glucan alleviates cognitive deficit by regulating gut microbiota and metabolites in A β ₁₋₄₂-induced AD-like mice. *Int J Biol Macromol.* 2020 Oct 15;161:258-270. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.05.180. Epub 2020 Jun 6.
129. Lee YS, Lai DM, Huang HJ, et al. Prebiotic Lactulose Ameliorates the Cognitive Deficit in Alzheimer's Disease Mouse Model through Macroautophagy and Chaperone-Mediated Autophagy Pathways. *J Agric Food Chem.* 2021 Mar 3;69(8):2422-2437. doi: 10.1021/acs.jafc.0c07327. Epub 2021 Feb 22.
130. Meng G, Meng X, Ma X, et al. Application of Ferulic Acid for Alzheimer's Disease: Combination of Text Mining and Experimental Validation. *Front Neuroinform.* 2018 May 29;12:31. doi: 10.3389/fninf.2018.00031. eCollection 2018.
131. Shastri P, McCarville J, Kalmokoff M, Brooks SP, Green- Johnson JM. Sex differences in gut fermentation and immune parameters in rats fed an oligofructose-supplemented diet. *Biol Sex Differ.* 2015 Aug 6: 6:13. doi: 10.1186/s13293-015-0031-0. eCollection 2015.
132. Barbosa, R.S.D.; Vieira-Coelho, M.A. Probiotics and prebiotics: Focus on psychiatric disorders—A systematic review. *Nutr Rev.* 2020 Jun 1; 78(6):437-450. doi: 10.1093/nutrit/nuz080.
133. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Aug;14(8):491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75. Epub 2017 Jun 14.
134. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med.* 2019 May; 25(5): 716-729. doi: 10.1038/s41591-019-0439-x. Epub 2019 May 6.
135. Abraham D, Feher J, Scuderi GL, et al. Exercise and probiotics attenuate the development of Alzheimer's disease in transgenic mice: Role of microbiome. *Exp Gerontol.* 2019 Jan; 115: 122-131. doi: 10.1016/j.exger.2018.12.005. Epub 2018 Dec 6.
136. Arora K, Green M, Prakash S. The Microbiome and Alzheimer's Disease: Potential and Limitations of Prebiotic, Synbiotic, and Probiotic Formulations. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020; 8: 537847. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.537847>
137. Lee JY, Kim N, Nam RH, et al. Probiotics reduce repeated water avoidance stress-induced colonic microinflammation in Wistar rats in a sex-specific manner. *PLoS One.* 2017; 12(12): e0188992. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188992>
138. Ton AMM, Campagnaro BP, Alves GA, et al. Oxidative Stress and Dementia in Alzheimer's Patients: Effects of Synbiotic Supplementation. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Jan 13: 2020: 2638703. doi: 10.1155/2020/2638703. eCollection 2020.
139. Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, Fischer M. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. *Lancet.* 2019 Aug 3; 394(10196): 420-431. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31266-8.
140. Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut.* 2018 Nov; 67(11): 1920-1941. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316818. Epub 2018 Aug 28.

Информация об авторе

Халед А. Абдель-Сатер  — д.м.н., профессор кафедры медицинской физиологии стоматологических и медицинских наук, стоматологический факультет, Университет Мута, Карак, Иордания, e-mail: Kabdelsater@mutah.edu.jo, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9357-4983>

Information about the author

Khaled A. Abdel-Sater  — MD, prof. of medical physiology, Department of Dental and Medical Sciences, Faculty of Dentistry, Mutah University, Karak, Jordan, e-mail: Kabdelsater@mutah.edu.jo, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9357-4983>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author