

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

GUT MICROBIOTA IN ALZHEIMER'S DISEASE

**E. Kuliyeva
L. Gumenyuk
D. Meshchryak
E. Ignatikova
E. Titukh**

Summary. The aim of the study consists of considering the changes in the taxonomic composition of intestinal microbiota and to assess the nature of their's relationship between representatives of some bacterial taxa and Alzheimer's disease.

In recent years, a significant pool of scientific data has been accumulated on the relationship between the gut microbiota and brain functioning. In addition, significant quantitative and qualitative changes in the gut microbiome in Alzheimer's disease have been reported. According to the distinct tendency of increasing the prevalence of Alzheimer's disease, its association with functional disability and complete loss of social independence, as well as the lack of effective therapies, the search for pathophysiological mechanisms of the intestinal microbiota's influence on the development and progression of Alzheimer's disease becoming important for nowadays. The present review discusses current ideas about the peculiarities of changes in the gut microbiota in Alzheimer's disease and their relationship with its development and progression, which can become a justification for further research, and possibly opens up new approaches to the treatment of this disease.

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, gut microbiota, short-chain fatty acids, lipopolysaccharides, neurotransmitters.

Кулиева Эльвина Рустамовна

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
(структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им.

В.И. Вернадского»), г. Симферополь
elvina-malvina@hotmail.com

Гуменюк Леся Николаевна

Доктор медицинских наук, профессор, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»), г. Симферополь

lesya_gumenyuk@mail.ru

Мещеряк Дарья Юрьевна

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
(структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им.

В.И. Вернадского»), г. Симферополь
daria.mesheryak@yandex.ru

Игнатикова Екатерина Евгениевна

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
(структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им.

В.И. Вернадского»), г. Симферополь
Ket290601.Kpl@gmail.com

Титух Елена Евгениевна

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
(структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им.

В.И. Вернадского»), г. Симферополь

Аннотация. Цель исследования — рассмотрение изменений таксономического состава микробиоты кишечника и оценка характера их взаимосвязи между представителями отдельных таксонов бактерий и болезнью Альцгеймера. В последние годы накоплен значительный пул научных данных о взаимосвязи между микробиотом кишечника и функционированием мозга. Кроме того, сообщалось о существенных количественных и качественных изменениях микробиома кишечника при болезни Альцгеймера. Учитывая отчетливую тенденцию к увеличению распространенности болезни Альцгеймера, ее сопряженность с функциональной инвалидностью и полной утратой социальной независимости, а также отсутствие эффективных методов терапии, поиск патофизиологических механизмов влияния микробиоты кишечника на развитие и прогрессирование болезни Альцгеймера становится все более перспективной задачей. В настоящем обзоре обсуждаются актуальные представления об особенностях изменений микробиоты кишечника при болезни Альцгеймера и их связи с ее развитием и прогрессированием, что может стать обоснованием для проведения дальнейших исследований, а также, возможно, открыть новые подходы к терапии этого заболевания.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, деменция, микробиота кишечника, короткоцепочечные жирные кислоты, липополисахариды, нейромедиаторы.

Блезнь Альцгеймера (БА) занимает ведущее место в структуре дементирующих процессов у пожилых людей [1]. В мире насчитывается более 35 млн. человек, страдающих БА [2]. БА поражает около 10% лиц, достигших 65 лет и 32% лиц в возрасте 80 лет и старше. Учитывая отчетливую тенденцию к увеличению распространенности БА с каждым годом, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) прогнозирует, что к 2050 году число пациентов с БА может увеличиться в три раза и будет соответствовать 1 больному на 45 человек [3].

В свете современных представлений, БА — это хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся нарастающим дефицитом когнитивных, эмоциональных и физических функций, приводящих к функциональной инвалидности и полной утрате социальной независимости [4]. БА характеризуется дегенеративными изменениями и повреждением нейронов с нарушением синаптической связи между последними, в результате которого наблюдается гиперпродукция β -амилоида ($A\beta$) с образованием амилоидных бляшек снаружи и накоплением гиперфосфорилированного тау-белка внутри нейронов. Отложение $A\beta$ и агрегация тау способствуют дестабилизации микротрубочек, синаптической недостаточности, нарушению гомеостаза Ca^{2+} в нейронах и, в конечном счете, нейронному апоптозу [5]. Несмотря на последние достижения в исследованиях, механизмы, лежащие в основе БА неясны, а существующие методы терапии обеспечивают лишь незначительное снижение выраженности симптомов. Изучение дополнительных этиологических факторов, в том числе вклад измененной микробиоты кишечника в патогенез БА, открывает перспективы в разработке первичной профилактики и новых подходов к терапии этого заболевания [6].

Цель исследования

Рассмотрение изменений таксономического состава микробиоты кишечника и оценка характера их взаимосвязи между представителями отдельных таксонов бактерий и болезнью Альцгеймера.

Роль нормальной микробиоты кишечника в функционировании организма человека

Микробиота Кишечника (МК) представляет собой ассоциацию микроорганизмов, составляющих микроэкологическую систему, населяющую желудочно-кишечный тракт. МК взрослого человека содержит около 100 триллионов микроорганизмов, включая по меньшей мере 1000 различных видов известных бактерий [7]. Несмотря на значительное разнообразие МК, нали-

чие более 2000 видов микроорганизмов, 93,5% приходится на типы Firmicutes, Bacteroidetes, Cyanobacteria, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia. Находясь в тесных взаимосвязях с организмом хозяина, МК обеспечивает функционирование внутренней среды организма и сопряженность со всеми органами и системами, в том числе и с центральной нервной системой (ЦНС) [8]. В свою очередь, нарушение мутуализма в системе хозяин-бактерии, приводит к нарушениям обмена веществ, расстройств работы желудочно-кишечного тракта и развитию дисфункции мозга [9]. МК является наиболее многочисленной и разнообразной в сравнении с микробными сообществами других экологических ниш внутри человеческого организма, поэтому привлекает наибольший интерес ученых со всего мира. Кроме того, каждая МК специфична для своего хозяина, развивается на протяжении всей жизни индивидуума и подвержена как экзогенным, так и эндогенным модификациям. Экзогенные факторы представлены особенностями питания, образом жизни и реакциями на стресс организма хозяина, тогда как эндогенные зачастую представлены полиморфизмом генов, иммунитетом, метаболитами и гормонами [10]. У здоровых людей МК преимущественно представлена бактериями типа Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria и Verrucomicrobia.

МК является центральным звеном в перекрестных нейро-иммунно-эндокринных взаимодействиях [11].

Дисбиоз кишечника представляет собой нарушения в микробной экосистеме различных отделов кишечника, зачастую сопровождающийся избыточным ростом одних микроорганизмов и гибелью других [12].

Роль микробиоты кишечника в функционировании центральной нервной системы и развитии нейродегенеративных заболеваний

За последнее десятилетие участие МК в функционировании центральной нервной системы (ЦНС) и развитии нейродегенеративных заболеваний стало предметом повышенного научного интереса, а изучение «метаболической интеграции», реализуемой посредством оси микробиота-кишечник-мозг (GBA-gut-brain axis) является перспективным направлением исследовательского поиска [13]. На сегодняшний день многие мировые ученые сходятся во мнении о существенной роли изменений в МК в развитии нейродегенеративных заболеваний [14], точные основы патофизиологии которых до сих пор не ясны. Считается, что МК взаимодействует с мозгом непосредственно через бактериальные метаболиты, нейротрансмиттеры и компоненты бактериальной клетки.

Рассмотрим некоторые возможные пути связи, объединяющие МК и мозг. Так, бактериальные метаболиты, в частности, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) являются ключевыми продуктами жизнедеятельности МК, обеспечивающие ассоциацию между кишечником и микроглией. Среди КЦЖК, влияющих на функции ЦНС выделяют бутират, пропионат и ацетат, которые обеспечивают выработку энергии митохондриями в виде АТФ, контролируют кишечный гомеостаз и регулируют иммунные реакции. Бутират, обладая нейропротекторными и противовоспалительными свойствами, способен ингибировать секрецию провоспалительных медиаторов клетками иммунной системы и восстанавливать целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [15]. В экспериментальном исследовании [16] показано, что введение натрий бутирата трансгенными мышами с БА приводило к улучшению функции обучения и формирования памяти даже на поздних стадиях заболевания. Ацетат, в свою очередь, влияет на функционирование микроглии и изменяет число нейротрансмиттеров [17]. И наконец, пропионат защищает ГЭБ, лимитируя влияние провоспалительных и окислительных факторов [18]. При дисбактериозе кишечника выработка *Scfa* изменяется, что, в свою очередь, может способствовать метаболическим нарушениям микроглии, отложению бляшек Аβ в головном мозге и впоследствии снижению когнитивных способностей. [19].

Фрагменты бактериальной клетки, а именно липополисахариды (ЛПС), обнаруженные в стенке всех грамотрицательных бактерий, играют важную роль в возникновении БА. Zhao et al. [20] были первыми, кто сообщил о наличии ЛПС в гиппокампе и неокортексе верхней височной доли у пациентов с БА. Так, по данным [21] у пожилых пациентов с БА уровень ЛПС в гиппокампе был выше в 26 раз по сравнению с контрольной группой. В экспериментальном исследовании [22] показано, что ЛПС, инокулированные экспериментальным животным, вызывали симптоматику, схожую с БА. В работе [23] представлены доказательства роли ЛПС в поддержании фибриллогенеза амилоида: инъекция ЛПС мышам индуцировала повышение у них уровня Аβ в области гиппокампа, вызывая дефекты когнитивных функций. Кроме того, было обнаружено, что циркуляции ЛПС запускает системное воспаление через TLR4, активируя секрецию провоспалительных цитокинов и IgM/IgA, тем самым усугубляя системное воспаление [24].

Известно, что нейротрансмиттеры, такие как гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), серотонин и дофамин, синтез которых осуществляется в головном мозге и может происходить с участием МК, являются промежуточным звеном, обеспечивающим связь кишечника

с мозгом [25]. А именно, некоторые таксоны бактерий кишечника продуцируют ферменты, которые способствуют синтезу самих нейротрансмиттеров или их предшественников. Но, поскольку нейротрансмиттеры, такие как ГАМК, дофамин и серотонин не проникают через ГЭБ, синтез их происходит непосредственно уже в головном мозге из предшественников, представленных в виде аминокислот, таких как тирозин и триптофан, поступающих в организм вместе с пищей [26].

Ацетилхолин является важным холинергическим нейромедиатором, недостаток которого может быть связан с развитием нейродегенеративных заболеваний, в том числе и БА. Ацетилхолин является продуктом синтеза множества бактерий МК, включая *Lactobacillus plantarum*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* и золотистый стафилококк. Поскольку ацетилхолин не может проникать через гематоэнцефалический барьер, нейроны ЦНС синтезируют ацетилхолин из холина и ацетилкоэнзима А, катализируемого холинацетилтрансферазой, который транспортируется в мозг через носители, расположенные на эндотелиальных клетках капилляров [27].

Серотонин в основном синтезируется серотонинергическими нейронами в ядрах RF. Недостаток и нарушение функции серотонина в головном мозге напрямую связаны с патогенезом когнитивных расстройств, и риском развития дементивных состояний. Следует отметить, что примерно 90% серотонина синтезируется в периферических частях человеческого организма, главным образом энтерохромаффинными клетками кишечного эпителия. Серотонин поступает в головной мозг в виде своего предшественника-триптофана, который поглощается энтерохромаффинными клетками кишечника с пищей. Спорообразующие бактерии кишечника, преимущественно *Clostridium*, также способствуют биосинтезу серотонина путём активации бактериальных метаболитов, выступающих в виде сигнальных молекул, запускающих процесс [28].

ГАМК — это тормозящий нейромедиатор, который синтезируется ГАМКергическими нейронами и участвует в различных метаболических и физиологических процессах. Тот факт, что ГАМК может вырабатываться в кишечнике определёнными таксонами бактерий, был обнаружен случайно. Так, исследование, включающее метод совместного культивирования для выявления критических факторов роста, необходимых для выживания бактерий, выделило грамположительные бактерии, принадлежащие к *Ruminococcaceae* (обозначенные как "KLE1738") из МК человека [29]. Впоследствии было обнаружено, что ГАМК является основным фактором роста, продуцируемым *B. fragilis*. Более того, эта система совместного культивирования показала, что

Parabacteroides, eubacterium и bifidobacterium также синтезируют ГАМК, что было подтверждено путём обнаружения данных бактерий в результате анализа образцов человеческих фекалий [30]. Учитывая значимую роль нейротрансмиттеров в различных функциях мозга, включая движение, эмоции, обучение и память, их дисбаланс может способствовать развитию нейродегенеративных заболеваний, включая БА.

Изменения таксономического состава микробиоты кишечника при БА

На сегодняшний день накоплен значительный пул экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих роль МК в патогенезе БА. Так, команда в составе Женевского университета (UNIGE) и Университетского госпиталя (HUG) в Швейцарии вместе с итальянскими коллегами из Национального исследовательского центра по лечению болезни Альцгеймера и психиатрических заболеваний Фатенебенефрателли в Брешии и исследовательским центром IRCCS SDN в Неаполе подтвердили связь между дисбалансом кишечной микробиоты и развитием амилоидных бляшек в головном мозге, которые лежат в основе нейродегенеративных расстройств, характерных для болезни Альцгеймера [31]. Например, в экспериментальном исследовании Peng W et al. [32] было показано, что МК трансгенных мышей SAMP8 с моделью болезни БА, экспрессирующих мутантные человеческие гены белка предшественника амилоида и PS1 по сравнению с контрольными мышами SAMR1 характеризовалась повышением представленности бактерий Lachnospiraceae и Alistipes. было увеличено у данных мышей, что согласуется с отчетом, показывающим повышенную регуляцию Lachnospiraceae у пациентов с БА. Более того, Аналогичные результаты представлены в клиническом исследовании [33], у пациентов с БА наблюдалось увеличение численности бактерий Lachnospiraceae и Alistipes. Эти последовательные изменения у животных моделей и пациентов свидетельствуют о важности этих таксонов в патогенезе БА [34]. Periyana K. et al. [35] обнаружили, что МК трансгенных мышей с моделью БА (APP/PS1) характеризовалась увеличением представленности Rikenellaceae и снижением Allobacillum и Akkermansia, что наблюдается при ожирении и диабете 2 типа, которые являются ключевыми факторами риска, приводящими к деменции. У мышей APP/PS1 было показано значительное увеличение содержания бактерий, принадлежащих к Bacteroidetes и Tenericutes, и снижение числа Firmicutes, Verrucomicrobia, Proteobacteria и Actinobacteria по сравнению с мышами дикого типа аналогичного возраста. Состав микробиоты у мышей APP/PS1 и мышей дикого типа начинает отличаться еще в молодом возрасте (1–3 месяца) до начала отложения амилоида с образованием бляшек и активации

микрoглии в области бляшек. Снижение когнитивных функций у трансгенных мышей был связан со снижением численности Ruminococcaceae В ходе проведенного эксперимента на мышах 5xFAD была обнаружена экспрессия белка-предшественника β -амилоида (A β PP) не только в головном мозге, но и в тканях кишечника в результате чего было выдвинуто предположение, что наличие мутировавших генов A β PP и PS1, связанных с развитием БА, влияет на функцию кишечника и, следовательно, на состав микробиоты [36]. БА у людей также имеет очень специфическую структуру микробиоты, которая значительно отличается от нормы. Так, у пациентов с БА наблюдается снижение представленности Firmicutes, Actinobacteria, Eubacterium rectale, которые, как известно, являются продуцентами бутирата и увеличение числа Bacteroidetes, Escherichia и Shigella, определяемых как провоспалительные [37]. Идентичные данные получены при сравнении МК пациентов с БА и здоровым контролем: первые характеризовались снижением представленности Firmicutes и Bifidobacterium и увеличением численности Bacteroidetes [38]. В исследовании Li et al. [39] с участием двух групп пациентов с дегенеративными изменениями ЦНС: группа легких когнитивных расстройств (ЛКР) и группа БА также обнаружено снижение представленности Firmicutes, Actinobacteria, Eubacterium rectale и увеличение числа Bacteroidetes, Escherichia и Shigella. При этом авторы отметили, что число бактерий Shigella увеличилось, как в МК, так и в плазме крови. Yildirim et al. [40] показали, что изменения МК у пациентов с ЛКР и БА характеризовались преобладанием бактерий Prevotella и Bacteroides. В исследованиях Zheng Z. et al. [41] показано, что МК пациентов с БА и ЛКР характеризовалась значительным увеличением представленности бактерий Actinomycetaceae, Actinomycetales, Atopobiaceae, Saccharimonadaceae и TM7x без статистически значимых различий между группами. Этот факт позволил авторам предположить, что эти бактерии могут играть потенциальную роль “зажигания” в раннем развитии заболевания [42]. В свою очередь представленность Carnobacteriaceae, Erysipelotrichaceae, Gemella, Gemellaceae, Granulicatella, Staphylococcus, Colidextribacter и Oscillibacter статистически значимо отличалась между группами ЛКР и БА, но не достигала уровня статистической значимости между группой здорового контроля и группой ЛКР. Полученные данные, возможно, указывают, что вышеперечисленные бактерии выполняют роль “ускорителя” в развитии БА [41]. Важно отметить, что представленность пяти таксонов, включая Erysipelatoclostridiaceae, Erysipelotrichales, Saccharimonadales, Patescibacteria и Saccharimonadia имела тенденцию к изменению по мере нарастания симптомов деменции. В частности, у пациентов с БА по сравнению с группой ЛКР и здоровым контролем отмечалось статистически значимое увеличение чис-

ла Erysipelotrichales, Patescibacteria, Saccharimonadales, and Saccharimonadia [37].

Заключение

Актуальным направлением исследовательского поиска является накопление достаточного количества

доказательных данных, устанавливающих роль и причинно-следственные взаимосвязи между изменениями МК и развитием нейродегенеративных заболеваний, в том числе и БА. Выявление дополнительных этиологических факторов открывает перспективы в разработке первичной превенции и новых подходов к терапии БА.

ЛИТЕРАТУРА

- Marsili L, Rizzo G, Colosimo C. Diagnostic criteria for Parkinson's disease: from James Parkinson to the concept of prodromal disease. *Front. Neurol.* 2018; 9: 156. doi: 10.3389/fneur.2018.00156.
- Карапетян К.В. Патогенез и факторы риска развития болезни Паркинсона. *Медицинская наука. Армении.* 2020; 60 (1): 16–32.
- Kiyohara C, Miyake Y, Koyanagi M. et al. Genetic polymorphisms involved in dopaminergic neurotransmission and risk for Parkinson's disease in a Japanese population. *BMC Neurology.* 2011; 11 (1): 89. doi: 10.1186/1471-2377-11-89.
- Иванова С.А., Алифорова В.М., Жукова И.А. и др. Ассоциация полиморфизмов гена COMT с болезнью Паркинсона. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017;16(3):70–78. doi: 10.20538/1682-0363-2017-3-70-78.
- Palin O, Herd C, Morrison K.E. et al. Systematic review and meta-analysis of hydrocarbon exposure and the risk of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015; 21(3): 243–8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.017.
- Jafari S, Etrman M, Aminzadeh F, Samii A. Head injury and risk of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* 2013; 28(9): 1222–9. doi: 10.1002/mds.25458.
- Jiang W, Ju C, Jiang H, Zhang D. Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease: a dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Epidemiol.* 2014; 29(9): 613–9. doi: 10.1007/s10654-014-9921-4.
- Yang F, Lagerros Y.T., Bellocco R. et al. Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain.* 2015; 138(Pt 2): 269–75. doi: 10.1093/brain/awu323.
- Hawkes C.H. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord.* 2008; 23(13): 1799–807. doi: 10.1002/mds.22242.
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A. et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016; 96(1): 365–408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015.
- Hewison M, Adams J.S. Extrarenal 1 α -hydroxylase. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D.* 3rd ed. London: Academic; 2011; 777–804. doi: 10.1016/B978-0-12-381978-9.10045-9.
- Новотный Д.А., Жукова Н.Г., Шперлинг Л.П. и др. Витамин D (стероидный гормон) и заболевания нервной системы (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (5): 24–37. doi: 10.15372/SSMJ20200503.
- Annweiler C, Schott A.M., Berrut G. et al. Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology.* 2010; 62 (3): 139–150. doi: 10.1159/000318570.
- Hiller A, Murchison C.F., Lobb B.M. et al. A randomized, controlled pilot study of the effects of vitamin D supplementation on balance in Parkinson's disease: does age matter? *PLoS One.* 2018; 13 (9): e0203637. doi: 10.1371/journal.pone.0203637.
- Cass W.A., Smith M.P., Peters L.E. Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann. NY Acad. Sci.* 2014; 1074: 261–271. doi: 10.1196/annals.1369.023.
- Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *A m.J. Clin. Nutr.* 2013; 97 (5): 1004–1013. doi: 10.3945/ajcn.112.051664.
- Pertile R.A., Cui X., Eyles D.W. Vitamin D signaling and the differentiation of developing dopamine systems. *Neuroscience.* 2016; 333: 193–203. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.07.020.
- Goetz C.G. et al. Movement disorder society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders.* 2008; 23 (15): 2129–2170. doi: 10.1002/mds.22340.
- Goetz C.G. et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 2004; 19 (9): 1020–1028. doi: 10.1002/mds.20213.
- Noyce A, Bestwick J.P., Silveira-Moriyama L. et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 2012; 72(6): 893–901. doi: 10.1002/ana.23687.
- Jamali A.A., Jamali G.M., Tanwani B.M. et al. Frequency of low vitamin D3 levels in subjects with Parkinson's disease. *Advances in Parkinson's Disease.* 2018; 7(1): 7–18. doi: 10.4236/apd.2018.71002.
- Fahmy E.M., Elawady M.E., Sharaf S. et al. Vitamin D status in idiopathic Parkinson's disease: an Egyptian study. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 2020; 56: 45. doi: 10.1186/s41983-020-00175-2.
- Evatt M.L., Delong M.R., Khazai N. et al. Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2008; 65: 1348–52. doi: 10.1001/archneur.65.10.1348.

24. Liu Y., Zhang B.S. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts severity in Parkinson's disease patients. *Neurol Sci.* 2014; 35: 67–71. doi: 10.1007/s10072–013–1539-x.
25. Mizwicki M.T., Liu G., Fiala M. et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and resolvin D1 retune the balance between amyloid- β phagocytosis and inflammation in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis.* 2013; 34: 155–70. doi: 10.3233/JAD-121735.
26. Sleeman I., Aspray T., Lawson R. et al. The role of vitamin d in disease progression in early Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2017; 7: 669–75. doi: 10.3233/JPD-171122.
27. Lima L.A.R, Lopes M.J.P, Costa R.O. et al. Vitamin D protects dopaminergic neurons against neuroinflammation and oxidative stress in hemiparkinsonian rats. *Journal of Neuroinflammation.* 2018; 15(1): 249. doi: 10.1186/s12974–018–1266–6.
28. Gascon-Barre M., Huet P.M. Apparent [3H]1,25-dihydroxyvitamin D3 uptake by canine and rodent brain. *Am J Phys.* 1983; 244(3): E266–71.

© Кулиева Эльвина Рустамовна (elvina-malvina@hotmail.com), Гуменюк Леся Николаевна (lesya_gumenyuk@mail.ru),
Мещеряк Дарья Юрьевна (daria.mesheryak@yandex.ru), Игнатикова Екатерина Евгениевна (Ket290601.Kpl@gmail.com),
Титух Елена Евгеньевна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Симферополь