

# Кишечная микробиота и нарушение когнитивных функций при неврологических и соматических заболеваниях

Э.В. Валитова<sup>1</sup>, Л.Р. Ахмадеева, д.м.н., проф.<sup>1,2,3</sup>, М.М. Туйгунов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Лейла Ринатовна Ахмадеева, Leila\_ufa@mail.ru

Для цитирования: Валитова Э.В., Ахмадеева Л.Р., Туйгунов М.М. Кишечная микробиота и нарушение когнитивных функций при неврологических и соматических заболеваниях. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (14): 42–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-14-42-48

**Цель** – систематизировать современные клинические данные о характере изменений кишечной микробиоты и их связи с когнитивными нарушениями при основных неврологических заболеваниях, в частности болезни Альцгеймера, легких когнитивных нарушениях, болезни Паркинсона, постинсультных когнитивных нарушениях, эпилепсии, и заболеваниях соматической системы – хронической болезни почек, артериальной гипертензии.

**Материал и методы.** Поиск оригинальных клинических исследований за период 2019–2025 гг., в которых молекулярно-биологическими методами (высокопроизводительное секвенирование гена 16S рРНК, метагеномный *shotgun*-анализ или количественная полимеразная цепная реакция) оценивали состав кишечной микробиоты и его связь с когнитивным статусом по стандартизированным тестам (MMSE, MoCA, CDR и др.), осуществлялся в базах данных PubMed и Springer Nature Link.

**Результаты.** Выявлены воспроизводимые паттерны дисбиоза при когнитивных нарушениях различной этиологии. Наиболее устойчивыми изменениями являются снижение численности ряда бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (*Faecalibacterium*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Agathobacter*), а также увеличение доли провоспалительных таксонов (включая *Escherichia/Shigella*, *Enterobacteriaceae* и *Bacteroides*). Протективная роль *Akkermansia muciniphila* подтверждена ее отрицательной корреляцией с амилоидной нагрузкой по данным позитронно-эмиссионной томографии. Изменения микробиоты значимо коррелируют с результатами когнитивных тестов, показателями нейровизуализации (объем гиппокампа, возраст мозга) и биомаркерами патологии (амилоид, pTau181, провоспалительные цитокины). Ключевыми механизмами служат нейровоспаление, дисфункция кишечного барьера (повышение уровней диаминооксидазы (DAO), D-лактата и эндотоксина) и изменения микробного метаболома (включая PAGln, короткоцепочечные жирные кислоты, вторичные желчные кислоты). Микробные сигнатуры продемонстрировали высокий диагностический потенциал (AUC моделей – 0,84–0,94).

**Заключение.** Кишечная микробиота является важным и потенциально модулируемым компонентом оси «кишечник – мозг», ассоциированным с когнитивным дефицитом при неврологических и соматических заболеваниях. С позиций профилактической медицины наиболее перспективными направлениями являются использование микробных сигнатур для раннего скрининга легких и постинсультных когнитивных нарушений (AUC моделей – 0,84–0,94), коррекция дисбиоза с помощью диеты (клетчатка, сложные углеводы, средиземноморская диета) и пробиотиков (например, *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium breve*), а также мониторинг маркеров кишечного барьера (уровни DAO, D-лактата, эндотоксина) как предикторов когнитивного снижения. Полученные данные обосновывают необходимость дальнейших лонгитюдных и интервенционных исследований.

**Ключевые слова:** кишечная микробиота, дисбиоз, когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсия, инсульт, ось «кишечник – мозг», профилактическая медицина, скрининг

## Введение

Когнитивные нарушения, в том числе прогрессирующие снижение памяти, внимания и исполнительных функций, относятся к общим проявлениям широкого спектра неврологических заболеваний, наиболее распространенными из которых считаются болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП). Легкие когнитивные нарушения (ЛКН) рассматриваются как продромальная стадия многих из этих состояний и ассоциированы с высоким риском конверсии в деменцию. Глобальная распространенность деменции продолжает расти, что создает значительное социально-экономическое бремя и стимулирует поиск новых патогенетических механизмов и терапевтических мишеней [1].

В данном контексте особое внимание вызывает ось «кишечник – мозг» – сложная система двусторонней коммуникации, в которой ключевым игроком является кишечная микробиота [2]. Микробиота может влиять на функцию центральной нервной системы через различные пути, включая выработку нейроактивных метаболитов, например короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), модуляцию системного и нейровоспаления, а также регуляцию целостности кишечного и гематоэнцефалического барьеров [2]. Дисбиоз – нарушение состава и функции микробиоты – все чаще рассматривается как потенциальный модифицируемый фактор риска и патогенетическое звено при нейродегенеративных заболеваниях [1, 2].

Микробиота – огромный комплекс разнообразных микроорганизмов, управляющих обменом веществ, иммунитетом и воспалением и влияющих на различные органы и системы человека. Организм человека состоит примерно из 30 трлн клеток. При этом в нем насчитывается около 100 трлн бактериальных клеток. Общая масса микроорганизмов в среднем составляет 1,5–2,0 кг, что сопоставимо с весом головного мозга. За последние годы накоплен значительный объем клинических данных, демонстрирующих связь между специфическими изменениями кишечной микробиоты и когнитивным дефицитом при таких заболеваниях, как БА [3–9] и БП [10, 11].

*Цель* – систематизировать современные клинические данные о характере изменений кишечной микробиоты, ассоциированных с когнитивными нарушениями при широком спектре неврологических (БА, ЛКН, БП, постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН), эпилепсия и др.) и некоторых соматических (хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия) заболеваний, а также проанализировать потенциальные патогенетические механизмы, диагностические и профилактические перспективы, касающиеся модуляции оси «кишечник – мозг».

## Материал и методы

Поиск работ за период 2019–2025 гг. осуществлялся в базах данных PubMed и Springer Nature Link по ключевым словам: кишечная микробиота (gut microbiota), микробиом (microbiome), когнитивные нарушения

(cognitive impairment), деменция (dementia), болезнь Альцгеймера (Alzheimer's disease), болезнь Паркинсона (Parkinson's disease), постинсультные когнитивные нарушения (post-stroke cognitive impairment).

Критерии включения:

- ✓ оригинальные клинические исследования с участием людей, а также систематические обзоры, обобщающие клинические данные по заданной теме;
- ✓ оценка состава кишечной микробиоты молекулярно-биологическими методами (высокопроизводительное секвенирование гена 16S рРНК, метаномный shotgun-анализ или количественная полимеразная цепная реакция);
- ✓ стандартизированная оценка когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE), Монреальской когнитивной шкале (Montreal Cognitive Assessment – MoCA), клинической рейтинговой шкале деменции (Clinical Dementia Rating – CDR) и др.;
- ✓ наличие в работе анализа связи (корреляционного или сравнительного) между характеристиками микробиоты и показателями когнитивного статуса – для оригинальных исследований. Для систематических обзоров учитывались обобщенные выводы о связи микробиоты и когнитивных нарушений, а также о механизмах и терапевтических перспективах.

Экспериментальные исследования только на животных (без клинической части) не включались в анализ первичных клинических данных, но могли использоваться для иллюстрации механизмов и доклинических обоснований при условии их обобщения в цитируемых систематических обзорах. Описания единичных клинических случаев и тезисы конференций также исключались из анализа.

Поиск и отбор литературы проводились в два этапа. На первом этапе выполняли скрининг заголовков и аннотаций. На втором этапе анализировали полный текст отобранных статей. В итоговый качественный синтез вошли 20 оригинальных клинических исследований и два систематических обзора, полностью отвечавших установленным критериям. Данные из отобранных работ систематизировали по нозологическим группам для сравнительного анализа.

## Результаты

**Нейродегенеративные заболевания: континуум болезни Альцгеймера и легких когнитивных нарушений**

Большинство исследований посвящено именно этой группе заболеваний. Данные свидетельствуют о прогрессирующих изменениях микробиоты по мере перехода от нормы к ЛКН и затем к деменции [9, 12]. Аналогичные закономерности, включая ассоциацию микробного дисбиоза с увеличением возраста мозга (brain age) – маркера нейродегенерации, продемонстрированы в работе S.J. Son и соавт. [13].

**Структурные изменения.** Наиболее воспроизводимым паттерном является снижение относительной численности бактерий, продуцирующих КЦЖК с противовоспалительными и нейропротективными свойствами. В исследовании P. Wanapaisan и соавт. у пациентов с БА содержание *Faecalibacterium* ( $p < 0,0001$ ) было существенно ниже, чем у пациентов контрольной группы [7]. Снижение отдельных таксонов бактерий, продуцирующих КЦЖК, при ЛКН и БА подтверждено в ряде исследований. Так, уменьшение численности *Lachnospiraceae* зафиксировано в работах Q. Chen и соавт. [3] и K.C. Fan и соавт. [4], *Ruminococcaceae* – в работе K.C. Fan и соавт. [4], *Agathobacter* – в работе Q. Chen и соавт. [3].

Метагеномное исследование выявило 59 видов, ассоциированных с ЛКН и биомаркерами БА, причем разные виды одного рода (например, *Bacteroides eggerthii* vs *Bacteroides thetaiotaomicron*) демонстрировали разнонаправленные эффекты, что указывает на недостаточность анализа на уровне родов и необходимость видовой идентификации [4].

Отмечается обогащение микробиоты провоспалительными таксонами. Повышение содержания *Escherichia/Shigella* при БА (тенденция к повышению при ЛКН) наблюдали P. Wanapaisan и соавт. [7]. Увеличение доли *Enterobacteriaceae* и *Proteobacteria* при когнитивных нарушениях у пациентов с гипертензией зафиксировано в исследовании L. Qu и соавт. [14]. Систематический обзор, обобщивший 21 исследование, показал, что пациенты с когнитивным снижением демонстрируют снижение КЦЖК-продуцирующих бактерий (*Faecalibacterium*, *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*) и увеличение провоспалительных таксонов (*Escherichia/Shigella*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides*) [1]. Уровень *Bacteroides* в большинстве исследований, в том числе в работах N. Saji и соавт. [15], P. Wanapaisan и соавт. [7] и C. Tana и соавт. [1], был повышен при когнитивных нарушениях и ассоциировался с более высоким риском развития ЛКН (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 5,36–10,2) [15]. Однако в исследовании X. Liang и соавт. наличие *Bacteroides* было связано с лучшей когнитивной функцией и снижением риска развития когнитивных нарушений, что свидетельствует о разнонаправленности эффектов представителей этого рода [16].

**Клинико-микробные корреляции.** Изменения микробиоты связаны с тяжестью когнитивного дефицита. Обилие *Faecalibacterium* и *Lachnospiraceae* положительно коррелирует с показателями по MMSE и MoCA [6, 7, 17], тогда как увеличение доли *Erysipelatoclostridiaceae* и *Saccharimonadales* ассоциировано с более высокими показателями по CDR и худшими показателями памяти [9]. Вид *Akkermansia muciniphila* отрицательно коррелировал с амилоидной нагрузкой по данным позитронно-эмиссионной томографии, что предполагает его протективную роль [4]. Положительные корреляции с когнитивными баллами и объемом

мозга также продемонстрировали *Intestinimonas butyriciproducens* и *Phocaeicola dorei* [4]. Аналогичные протективные ассоциации с когнитивными нарушениями и объемом гиппокампа показали *Odoribacter* и *Butyricimonas* [16]. Данные, касающиеся *Bacteroides*, противоречивы: в исследовании X. Liang и соавт. [16] этот род бактерий продемонстрировал протективные свойства, однако в других работах [1, 7, 15] описано повышение их уровня при когнитивных нарушениях.

**Связь с патогенезом БА.** Мультимиксный анализ H. Zhao и соавт. показал, что связь между дисбиозом кишечника и когнитивными нарушениями в континенте БА статистически опосредуется через изменения в метаболитах стула, а не напрямую через микробиоту. Выявлены два пути:

- 1) микробиота → метаболиты → нейровизуализация → когнитивности;
- 2) микробиота → метаболиты → когнитивности [12].

**Прогностическая ценность (скрининговый потенциал).** Комбинация из 12 родов позволяет различать пациентов с ЛКН и пациентов контрольной группы (площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,84) [18]. У пациентов с артериальной гипертензией модель из девяти таксонов предсказывала ЛКН с AUC 0,944 [14]. У пациентов с ишемическим инсультом модель на основе микробных сигнатур предсказывала ПИКН с AUC 0,840 [17], а добавление *Enterobacter* повышало AUC до 0,893 [19]. У пациентов с БА комбинация *Lactobacillus*, *Butyricoccus* и *Lachnospiraceae* UCG-004 позволяла различить низкую и высокую ориентацию с AUC 0,891 [3]. Эти данные обосновывают использование микробиоты как дополнительного инструмента раннего скрининга групп риска.

**Дисфункция кишечного барьера.** В исследовании Y. Pei и соавт. у пациентов с когнитивными нарушениями (ЛКН/БА) отмечался повышенный уровень сывороточных маркеров повреждения кишечного барьера – диаминооксидазы (DAO), D-лактата и эндотоксина (ЭТ) [6]. Эти маркеры отрицательно коррелировали с когнитивными результатами по MMSE и MoCA с коэффициентами корреляции от -0,23 до -0,50. Наиболее сильная корреляция наблюдалась между ЭТ и когнитивными тестами ( $r = -0,48$ – $-0,50$ ). Эти данные указывают на прямую связь между «синдромом дырявого кишечника» и выраженностью когнитивного дефицита, открывая возможность мониторинга таких маркеров в профилактических целях.

#### Болезнь Паркинсона и когнитивные нарушения

Дисбиоз при БП сходен с дисбиозом при БА (снижение ряда продуцентов КЦЖК), в то же время имеет специфические особенности.

**Специфический дисбиоз.** При БП/ЛКН наблюдается снижение численности *Blautia*, *Ruminococcus*, *Lachnospiraceae*, *Erysipelatoclostridium*, *Megasphaera*, *Lactococcus* и *Eggerthella* по сравнению с БП без когнитивных нарушений [10, 11]. Z. Lin и соавт. установили, что *Eggerthella* – наиболее статистически устойчивый



дифференциальный таксон, сниженный при БП/ЛКН [10]. В то же время уровень *Butyricimonas* при БП/ЛКН повышен и отрицательно коррелирует с когнитивными тестами (MMSE, MoCA) [11], что указывает на потенциальную патогенную роль бактерий этого вида в аспекте БП в отличие от их протективного эффекта при БА.

**Системные взаимодействия и метаболомные биомаркеры.** Исследование Z. Lin и соавт. показало, что дисбиоз при БП/ЛКН (снижение КЦЖК-продуктов) тесно связан с уменьшением уровня фенилацетилглутамина (PAGln) в плазме [10]. PAGln продемонстрировал высокой диагностический потенциал в выявлении БП/ЛКН с AUC 0,822 (95% ДИ 0,679–0,966). Этот метаболит вовлечен в метаболизм фенилаланина и может служить как биомаркером, так и потенциальной мишенью для нутрицевтических интервенций.

**Сосудистые когнитивные нарушения:**  
постинсультные когнитивные нарушения

**Характер дисбиоза.** У пациентов с ПИКН наблюдаются повышение содержания *Proteobacteria* (включая *Enterobacteriaceae* и *Klebsiella*) и снижение уровня *Firmicutes* (в частности, *Lachnospiraceae*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcaceae*) [17, 19]. В исследовании Y. Ling и соавт. у пациентов с ПИКН наблюдалось повышенное содержание *Proteobacteria* ( $p = 0,016$ ), *Enterobacteriaceae* ( $p = 0,013$ ) и *Klebsiella* ( $p = 0,002$ ), а также сниженное содержание *Lachnospiraceae* ( $p = 0,008$ ). После поправки на возраст различия в отношении *Proteobacteria* ( $p = 0,017$ ) и *Enterobacteriaceae* ( $p = 0,020$ ) сохранились, а в отношении *Klebsiella* стали менее выраженными ( $p = 0,031$ ) [17]. В исследовании T.M. Jeng и соавт. уровень *Ruminococcaceae* оставался значимо сниженным в группе ПИКН после поправки на все клинические факторы (отношение шансов (ОШ) 0,89; 95% ДИ 0,79–0,99;  $p = 0,044$ ), а *Enterobacter* был связан с повышенным риском развития ПИКН (ОШ 11,79;  $p = 0,017$ ) [19].

**Связь с системным воспалением.** У пациентов с ПИКН выявлены повышенные уровни провоспалительных цитокинов – эотаксина ( $p = 0,041$ ) и интерлейкина (ИЛ) 12p40 ( $p = 0,031$ ). Уровень эотаксина положительно коррелировал с высоким содержанием представителей семейства *Clostridiaceae* (коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ) – 0,389;  $p = 0,045$ ) [19]. Эотаксин рассматривается как эндогенный хемокин, ассоциированный с когнитивным снижением, что подтверждает роль системного воспаления как медиатора между дисбиозом и ПИКН.

**Биомаркерный потенциал.** Профиль кишечной микробиоты позволяет прогнозировать развитие ПИКН с AUC 0,840 [17]. Добавление микробных маркеров (например, *Enterobacter*) к клиническим факторам (возраст, пол, образование, индекс массы тела, оценка по модифицированной шкале Рэнкина) повышает AUC с 0,869 до 0,893 [19]. Эти данные свидетельствуют о возможности интеграции микробных

сигнатур в программы вторичной профилактики инсульта в дополнение к фармакотерапии и нефармакологическим методам.

**Когнитивные нарушения при других состояниях**

**Эпилепсия.** У пациентов с эпилепсией и когнитивными нарушениями выявлено снижение уровней *Faecalibacterium*, *Collinsella* и *Actinobacteriota* по сравнению с пациентами без когнитивных нарушений [20]. Логистическая регрессия показала, что *Collinsella* (ОШ 1,828), *Oscillospirales* (ОШ 1,815) и *Ruminococcaceae* (ОШ 1,511) – значимые факторы риска развития когнитивных нарушений при эпилепсии [20].

**Хроническая болезнь почек (перитонеальный диализ).** У пациентов с когнитивными нарушениями, находившихся на автоматическом перитонеальном диализе (64% всей выборки), отмечалось повышение уровней *Odoribacter*, *Anaerotruncus*, S24-7 и *Rikenellaceae*, тогда как у пациентов без когнитивных нарушений преобладали *Ruminococcus*, *Dorea*, *Fusobacterium* и *Sutterella* [21]. Наличие бактерий рода *Odoribacter* ассоциировалось с когнитивными нарушениями после поправки на возраст и глюкозу. *Enterobacteriaceae* и *Citrobacter* отрицательно коррелировали с результатами по MoCA ( $r = -0,62$  и  $-0,60$  соответственно). Пациенты с когнитивными нарушениями были старше, чаще имели диабет и запор. Диабет и запор относятся к потенциально модифицируемым факторам риска в этой популяции.

**Артериальная гипертензия.** У пациентов с гипертензией и ЛКН выявлено повышение таксонов, содержащих липополисахариды (ЛПС) (*Proteobacteria*, *Gammaaproteobacteria*, *Enterobacteriales*, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia/Shigella*), и снижение КЦЖК-продукта *Prevotella* [14]. Модель из девяти таксонов продемонстрировала очень высокую прогностическую способность (AUC – 0,944) в выявлении ЛКН у пациентов с артериальной гипертензией. Возможно, контроль артериального давления в сочетании с модуляцией микробиоты способен снижать риск когнитивных нарушений.

**Общие паттерны и патогенетические механизмы (профилактически значимые мишени)**

Анализ исследований позволяет выделить ключевые механизмы, связывающие дисбиоз с когнитивными нарушениями, и определить модифицируемые мишени для профилактики.

**Нарушение целостности кишечного барьера.** Прямые измерения маркеров кишечной проницаемости (DAO, D-лактат, ЭТ) у пациентов с ЛКН и БА показали их значимое повышение и сильную отрицательную корреляцию с результатами когнитивного тестирования [6]. Установлено, что КЦЖК, особенно бутират, улучшают целостность кишечного барьера, увеличивая экспрессию белков плотных контактов (ZO-1, окклюдин, клаудин) [2]. Мониторинг маркеров кишечного барьера в сыворотке крови может

быть включен в перечень потенциальных ранних предикторов когнитивного снижения.

**Системное воспаление.** У пациентов с ПИКН повышение уровня эотаксина коррелирует с обилием *Clostridiaceae*. Кроме того, у таких пациентов повышен уровень ИЛ-12p40 [19]. У пациентов с гипертензией и ЛКН повышение ЛПС-содержащих бактерий (*Proteobacteria*, *Escherichia/Shigella*) может служить источником хронической эндотоксемии [14]. Противовоспалительные интервенции (диета, пре- и пробиотики) могут быть направлены на снижение пула ЛПС-продуцирующих таксонов.

**Изменения микробного метаболома.** Мульти-омиксные исследования показывают, что связь между дисбиозом и когнитивными нарушениями опосредована метаболитами. Так, в работе Н. Zhao и соавт. выявлены изменения вторичных желчных кислот (литохолевая) [12], а в работе Z. Lin и соавт. – снижение уровня PAgIn [10]. Роль КЦЖК как медиатора подтверждена в доклинических работах и обсуждается в обзорах [1, 2]. Метаболиты в отличие от состава микробиоты являются прямыми медиаторами и могут служить более точными биомаркерами и мишенями для нутрицевтических интервенций. В частности, у пациентов с БА выявлено повышение уровней арахидоновой, адреновой и литохолевой кислот [12], а у пациентов с БП/ЛКН – снижение содержания PAgIn [10].

**Лонгитюдные данные.** В единственном лонгитюдном исследовании с двухлетним наблюдением показано, что исходно низкий уровень *Intestinibacter* ассоциирован с когнитивным снижением в течение последующих двух лет, что подтверждает прогностическую ценность микробных маркеров [22].

**Диагностические и терапевтические перспективы в аспекте профилактической медицины**

**Микробиота как источник биомаркеров для скрининга.** Высокая диагностическая точность микробных сигнатур (AUC – 0,84–0,94) позволяет рассматривать их как один из дополнительных инструментов раннего выявления пациентов групп риска. Перспективные модели включают комбинацию из 12 родов для ЛКН (AUC – 0,84) [18], комбинацию из девяти родов для ЛКН у пациентов с артериальной гипертензией (AUC – 0,944) [14], микробный профиль для ПИКН (AUC – 0,840) [17], а также комбинацию *Lactobacillus*, *Butyricicoccus* и *Lachnospiraceae* UCG-004 для дифференциации когнитивных доменов при БА (AUC – 0,891) [3]. Метаболит PAgIn в плазме также показал высокую диагностическую ценность при БП/ЛКН (AUC – 0,822) [10].

**Стратегии модуляции микробиоты.** Доклинические исследования, проанализированные J.S. Loh и соавт. [2], подтверждают терапевтический потенциал модуляции оси «кишечник – мозг»: трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) от больных животных здоровым реципиентам может передавать

патологические фенотипы, а ТФМ от здоровых доноров – улучшать показатели.

В качестве перспективных методов рассматривают:

- ✓ применение пробиотиков: *Akkermansia muciniphila* (снижает амилоидную нагрузку) [4], *Bifidobacterium breve* A1 (улучшает когнитивные функции при ЛКН по данным рандомизированных клинических исследований) [2], *Lactobacillus rhamnosus* GG (повышает уровень белка BDNF (brain-derived neurotrophic factor, нейротрофический фактор мозга)) [1];
- ✓ использование пребиотиков и диетических интервенций: диеты, богатые клетчаткой (овощи, цельные злаки, сложные углеводы), ассоциированы с повышением КЦЖК-продуцентов [2]. Традиционная японская диета связана с более благоприятным микробным профилем и снижением риска развития деменции [1];
- ✓ коррекцию модифицируемых факторов риска: контроль артериального давления [14], лечение запоров [6], нормализация уровня гомоцистеина [17], коррекция нутритивного статуса [6] могут опосредованно улучшать состав микробиоты и снижать риск когнитивных нарушений.

### Ограничения исследований и направления будущих работ

Несмотря на убедительные ассоциации, настоящий обзор выявил ключевые ограничения имеющейся доказательной базы:

- проблема причинно-следственной связи. Большинство рассмотренных клинических исследований имеют поперечный дизайн (исключение – одно лонгитюдное исследование [22]). Это не позволяет установить, предшествует ли дисбиоз развитию когнитивных нарушений или является их следствием. Для решения этого вопроса необходимы проспективные когортные исследования;
- гетерогенность результатов. Исследования различаются по популяциям, диете, методам секвенирования и анализа, что приводит к некоторым противоречиям, особенно в отношении родов *Bacteroides* и *Prevotella*. Для видовой идентификации необходимы метагеномные shotgun-исследования, подобные исследованию K.C. Fan и соавт. [4];
- необходимость интервенционных исследований. Для перехода от корреляций к клиническим рекомендациям важно проводить рандомизированные контролируемые испытания, оценивающие влияние целенаправленной модуляции микробиоты (пробиотиками, пребиотиками, диетой, ТФМ) на когнитивные исходы у пациентов с неврологическими заболеваниями и пациентов групп риска;
- стандартизация методов. Гетерогенность в методах сбора образцов, секвенирования и анализа данных затрудняет прямое сравнение и метаанализ результатов. Как отмечено в систематическом

обзоре С. Тана и соавт. [1], необходимы унифицированные протоколы.

## Обсуждение и заключение

На основании проведенного анализа клинических исследований можно констатировать, что специфические изменения состава кишечной микробиоты (дисбиоз) являются устойчивым феноменом, сопровождающимся когнитивными нарушениями при различных неврологических (БА, ЛКН, БП, ПИКН, эпилепсия) и некоторых соматических (хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия) заболеваниях. Наиболее воспроизводимыми изменениями являются снижение ряда КЦЖК-продуцирующих бактерий (*Faecalibacterium*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Agathobacter*) [1, 3, 4, 7] и увеличение доли провоспалительных таксонов (*Escherichia/Shigella*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides*) [1, 7, 12, 14]. Показана потенциальная протективная роль *Akkermansia muciniphila* (выявлена обратная связь с амилоидной нагрузкой) [4]. Отдельные исследования предоставляют прямые доказательства участия в этом процессе таких механизмов, как повреждение кишечного барьера [6], системное воспаление [14, 19, 21] и изменение микробного метаболома [10, 12].

Кишечная микробиота представляет собой перспективную основу для разработки новых диагностических и скрининговых инструментов, о чем свидетельствует высокая точность микробных сигнатур

в прогнозировании развития когнитивных нарушений (ЛКН, БА, ПИКН) (AUC – 0,84–0,94) [3, 14, 17, 18]. Обобщенные данные доклинических и клинических исследований подтверждают терапевтический и профилактический потенциал модуляции оси «кишечник – мозг» [1, 2].

С позиций профилактической медицины наиболее обоснованными на данный момент направлениями считаются:

- использование микробных сигнатур и метаболитов (PAGIn) для ранней неинвазивной коррекции в группах риска (лица пожилого возраста, пациенты с артериальной гипертензией и/или перенесшие инсульт, пациенты с БП) [14, 17, 18];
- приверженность диете, богатой клетчаткой (средиземноморская или традиционная японская диета), для стимуляции КЦЖК-продуцентов [2];
- контроль модифицируемых факторов риска (артериальная гипертензия, гипергомоцистеинемия, запор, нутритивный дефицит);
- мониторинг маркеров кишечного барьера (уровни DAO, D-лактата, ЭТ) как предикторов когнитивного снижения.

Для интеграции указанных подходов в клиническую практику необходимы дальнейшие лонгитюдные и интервенционные исследования, призванные установить причинно-следственные связи и доказать эффективность таргетных вмешательств в рандомизированных клинических исследованиях. \*

## Литература

1. Tana C., Moffa S., Tana M., et al. Gut microbiota, mild cognitive impairment and dementia: a systematic review. *Neurol. Int.* 2025; 17 (10): 155.
2. Loh J.S., Mak W.Q., Tan L.K.S., et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2024; 9 (1): 37.
3. Chen Q., Shi J., Yu G., et al. Gut microbiota dysbiosis in patients with Alzheimer's disease and correlation with multiple cognitive domains. *Front. Aging Neurosci.* 2024; 16: 1478557.
4. Fan K.C., Lin C.C., Chiu Y.L., et al. Compositional and functional gut microbiota alterations in mild cognitive impairment: links to Alzheimer's disease pathology. *Alzheimers Res. Ther.* 2025; 17 (1): 122.
5. Khedr E.M., Omeran N., Karam-Allah Ramadan H., et al. Alteration of gut microbiota in Alzheimer's disease and their relation to the cognitive impairment. *J. Alzheimers Dis.* 2022; 88 (3): 1103–1114.
6. Pei Y., Lu Y., Li H., et al. Gut microbiota and intestinal barrier function in subjects with cognitive impairments: a cross-sectional study. *Front. Aging Neurosci.* 2023; 15: 1174599.
7. Wanapaisan P., Chuansangam M., Nopnipa S., et al. Association between gut microbiota with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease in a Thai population. *Neurodegener. Dis.* 2022; 22 (2): 43–54.
8. Zhou Y., Wang Y., Quan M., et al. Gut microbiota changes and their correlation with cognitive and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2021; 81 (2): 583–595.
9. Zhu Z., Ma X., Wu J., et al. Altered gut microbiota and its clinical relevance in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Shanghai Aging Study and Shanghai Memory Study. *Nutrients.* 2022; 14 (19): 3959.
10. Lin Z., Li Y., Liu Y., et al. Alterations in gut microbiota and plasma metabolites: a multi-omics study of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Front. Neurosci.* 2025; 19: 1667331.
11. Ren T., Gao Y., Qiu Y., et al. Gut microbiota altered in mild cognitive impairment compared with normal cognition in sporadic Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 2020; 11: 137.
12. Zhao H., Zhou X., Song Y., et al. Multi-omics analyses identify gut microbiota – fecal metabolites – brain – cognition pathways in the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Res. Ther.* 2025; 17 (1): 36.
13. Son S.J., Lee D.Y., Roh H.W., et al. Brain age mediates gut microbiome dysbiosis-related cognition in older adults. *Alzheimers Res. Ther.* 2025; 17 (1): 52.

14. Qu L., Dong Z., Ma S., et al. Gut microbiome signatures are predictive of cognitive impairment in hypertension patients – a cohort study. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 841614.
15. Saji N., Murotani K., Hisada T., et al. The relationship between the gut microbiome and mild cognitive impairment in patients without dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 19227.
16. Liang X., Fu Y., Cao W.T., et al. Gut microbiome, cognitive function and brain structure: a multi-omics integration analysis. *Transl. Neurodegener.* 2022; 11 (1): 49.
17. Ling Y., Gong T., Zhang J., et al. Gut microbiome signatures are biomarkers for cognitive impairment in patients with ischemic stroke. *Front. Aging Neurosci.* 2020; 12: 511562.
18. Fan K.C., Lin C.C., Liu Y.C., et al. Altered gut microbiota in older adults with mild cognitive impairment: a case-control study. *Front. Aging Neurosci.* 2023; 15: 1162057.
19. Jeng T.M., Hsieh Y.C., Chang P.Y., et al. Association between post-stroke cognitive impairment and gut microbiota in patients with ischemic stroke. *Sci. Rep.* 2025; 15 (1): 18849.
20. Hong B. Gut flora reflects potential risk factors for cognitive dysfunction in patients with epilepsy. *J. Health Popul. Nutr.* 2024; 43 (1): 155.
21. Martín-Del-Campo F., Vega-Magaña N., Salazar-Félix N.A., et al. Gut microbiome is related to cognitive impairment in peritoneal dialysis patients. *Nutrients.* 2024; 16 (16): 2659.
22. Kolobaric A., Andreescu C., Jašarević E., et al. Gut microbiome predicts cognitive function and depressive symptoms in late life. *Mol. Psychiatry.* 2024; 29 (10): 3064–3075.

### Intestinal Microbiota and Cognitive Impairment in Neurological and Somatic Diseases

E.V. Valitova<sup>1</sup>, L.R. Akhmadeeva, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>, M.M. Tuigunov, PhD, Prof.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Bashkir State Medical University*

<sup>2</sup> *Academy of Sciences of Bashkortostan Republic*

<sup>3</sup> *Clinical Hospital 'Russian-Railroads-Medicine', Ufa*

Contact person: Leila R. Akhmadeeva, Leila\_ufa@mail.ru

**The aim** is to systematize modern clinical data on the nature of changes in the intestinal microbiota and their relationship to cognitive impairment in major neurological diseases, in particular Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, Parkinson's disease, post-stroke cognitive impairment, epilepsy, and diseases of the somatic system – chronic kidney disease, hypertension.

**Material and methods.** The search for original clinical studies from 2019–2025 in which molecular biological methods (high-throughput 16S rRNA gene sequencing, metagenomic shotgun analysis, or quantitative PCR) assessed the composition of the intestinal microbiota and its relationship to cognitive status using standardized tests (MMSE, MoCA, CDR, etc.) was carried out in the PubMed and Springer Nature Link databases.

**Results.** Reproducible patterns of dysbiosis were identified in cognitive disorders of various etiologies. The most persistent changes were a decrease in a number of SCFA-producing bacteria (*Faecalibacterium*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Agathobacter*), as well as an increase in the proportion of pro-inflammatory taxa (including *Escherichia/Shigella*, *Enterobacteriaceae*, and *Bacteroides*). The protective role of *Akkermansia muciniphila* was confirmed by its negative correlation with amyloid load on PET. Changes in the microbiota significantly correlate with cognitive test scores, neuroimaging indicators (hippocampus volume, brain age), and biomarkers of pathology (amyloid, pTau181, pro-inflammatory cytokines). Key mechanisms are neuroinflammation, intestinal barrier dysfunction (confirmed by increased DAO, D-lactate, and endotoxin), and changes in the microbial metabolome (including PAGln, SCFA, and secondary bile acids). Microbial signatures showed high diagnostic potential (AUC of 0.84–0.94).

**Conclusion.** The intestinal microbiota is an important and potentially modulated component of the gut – brain axis associated with cognitive deficits in neurological and somatic diseases. From the perspective of preventive medicine, the most promising areas are the use of microbial signatures for early screening of mild and post-stroke cognitive impairment (AUC models – 0.84–0.94), correction of dysbiosis using diet (fiber, complex carbohydrates, Mediterranean diet) and probiotics (for example, *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium breve*), as well as monitoring markers of the intestinal barrier (levels of DAO, D-lactate, endotoxin) as predictors of cognitive decline. The data obtained substantiate the need for further longitudinal and interventional studies.

**Keywords:** intestinal microbiota, dysbiosis, cognitive impairment, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy, stroke, gut – brain axis, preventive medicine, screening