



# Влияние питания и эпигенетики на развитие нейродегенеративных заболеваний у людей пожилого и старческого возраста

Булгакова С. В.<sup>1</sup>, Курмаев Д. П.<sup>1</sup>, Тренева Е. В.<sup>1</sup>, Широлапов И. В.<sup>1</sup>, Булгаков А. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Самарская область, Россия)

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»; (Молодогвардейская ул., 244, г. Самара, 443100, Россия)

**Для цитирования:** Булгакова С. В., Курмаев Д. П., Тренева Е. В., Широлапов И. В., Булгаков А. С. Влияние питания и эпигенетики на развитие нейродегенеративных заболеваний у людей пожилого и старческого возраста. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(8): 89–95. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-89-95

✉ Для переписки:

**Булгакова**

**Светлана**

**Викторовна**

s.v.bulgakova

@samsmu.ru

**Булгакова Светлана Викторовна**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии

**Курмаев Дмитрий Петрович**, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

**Тренева Екатерина Вячеславовна**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

**Широлапов Игорь Викторович**, к.м.н., доцент кафедры физиологии

**Булгаков Алексей Сергеевич**, аспирант кафедры технологии твердых химических веществ

## Резюме

В связи с ростом числа лиц пожилого и старческого возраста в мировой популяции отмечается увеличение распространенности нейродегенеративных заболеваний. Болезни Альцгеймера и Паркинсона, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз — наиболее часто встречающиеся нозологии этой группы, в основе которых лежит поражение нейронов с последующей гибелью соответствующих отделов головного и спинного мозга. Для этих пациентов характерны нарастающий дефицит повседневной активности, снижение продуктивности когнитивных функций с развитием нуждаемости в постоянном и долгосрочном уходе, что связано с огромными экономическими и социальными издержками общества. В то же время, не существует эффективных программ профилактики и лечения данных заболеваний. В обзоре литературы авторы провели анализ работ, посвященных нейродегенеративным заболеваниям, роли питания, эпигенетики, как факторов профилактики и замедления прогрессирования процессов нейродегенерации.

**Ключевые слова:** нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, старческая астения, метаболизм, эпигенетика, генетика, кишечная микробиота, питание, старение

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-228-8-89-95>

# Influence of nutrition and epigenetics on the development of neurodegenerative diseases in elderly and old people

S.V. Bulgakova<sup>1</sup>, D.P. Kurmaev<sup>1</sup>, E.V. Treneva<sup>1</sup>, I.V. Shirolapov<sup>1</sup>, A.S. Bulgakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia)

<sup>2</sup> Samara State Technical University, (244, Molodogvardeyskaya Str., Samara, 443100, Russia)

**For citation:** Bulgakova S.V., Kurmaev D.P., Treneva E.V., Shirolapov I.V., Bulgakov A.S. Influence of nutrition and epigenetics on the development of neurodegenerative diseases in elderly and old people. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(8): 89–95. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-89-95

✉ *Corresponding author:*

**Svetlana V. Bulgakova**

s.v.bulgakova  
@samsmu.ru

**Svetlana V. Bulgakova**, MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000–0003–0027–1786

**Dmitry P. Kurmaev**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000–0003–4114–5233

**Ekaterina V. Treneva**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000–0003–0097–7252

**Igor V. Shirolapov**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of Department of Physiology; ORCID: 0000–0002–7670–6566

**Aleksei S. Bulgakov**, postgraduate student at the Department of Technology of Solid Chemicals, Samara State Technical University

## Summary

Due to the growing number of elderly and senile people in the world population, there is an increase in the prevalence of neurodegenerative diseases. Alzheimer's, Parkinson's, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis are the most common nosologies in this group, which are based on neuronal damage and subsequent death of the corresponding parts of the brain and spinal cord. These patients are characterized by a growing deficit in daily activities, a decrease in the productivity of cognitive functions, followed by the need for constant and long-term care, which is associated with huge economic and social costs to society. At the same time, there are no effective programs for the prevention and treatment of these diseases. In the review of the literature, the authors analyzed the works devoted to neurodegenerative diseases, the role of nutrition, epigenetics as factors in the prevention and slowing down the progression of neurodegeneration processes.

**Keywords:** neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, frailty, metabolism, epigenetics, genetics, intestinal microbiota, nutrition, ageing

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

Ожидается, что из-за увеличения продолжительности жизни и снижения рождаемости к 2050 году население мира в возрасте 60 лет и старше составит 2 миллиарда человек, а 80% пожилых людей будут жить в странах с низким и средним уровнем дохода [1]. Системы здравоохранения во всем мире сталкиваются с серьезными проблемами из-за растущей распространенности инвалидирующих хронических заболеваний, включая онкологическую патологию, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания (НДЗ), которые затрагивают в основном постоянно растущее гериатрическое население. Постепенное и прогрессирующее повреждение нейронных клеток при НДЗ приводит к тяжелым нарушениям памяти и поведения (деменция), потере контроля над движениями (атаксия и паралич), что делает данную патологию одной из основных причин инвалидности и смертности среди пожилых людей во всем мире. Наиболее распространенными

НДЗ являются болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), рассеянный склероз (РС) и боковой амиотрофический склероз (БАС) [2]. Таким образом, здоровое старение и предотвращение нейродегенерации становятся глобальной целью современного здравоохранения.

К настоящему времени идентифицировано несколько клеточных и молекулярных детерминант старения, включая нарушение белкового гомеостаза (протеостаза), истощение стволовых клеток, митохондриальную дисфункцию, нестабильность генома, эпигенетические изменения, истощение теломер, клеточное старение [2, 3]. Сложное взаимодействие всех вышеупомянутых факторов может явиться пусковым моментом для развития нейродегенеративных процессов. Причем для каждого НДЗ характерны свои факторы риска. Кроме того, фенотипы старения можно изменить и, тем самым, увеличить продолжительность жизни и предотвратить или отсрочить начало и/или улучшить

клиническое течение нейродегенерации. Помимо препаратов, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), таких как ацетилхолинэстераза и леводопа для лечения БП, облегчающих симптомы и замедляющих прогрессирование НДЗ, многие другие препараты, такие как рапамицин, сенолитики, метформин, акарбоза, спермидин и NAD<sup>+</sup>-энхансеры могут улучшать качество жизни за счет сохранения функциональной способности и повышения качества жизни у пожилых людей, и в настоящее время интенсивно исследуются. Появляется все больше доказательств того, что регулярные физические упражнения, а также рациональное питание, сбалансированное по макро- и микроэлементам, также могут оказывать благотворное влияние на здоровье мозга и когнитивные функции, изменяя вышеупомянутые возрастные молекулярные детерминанты [3].

Все больше данных свидетельствуют о роли эпигенетических модификаций в развитии НДЗ. Эпигенетика охватывает широкий спектр стабильных наследственных и обратимых модификаций, которые приводят к изменениям в экспрессии и функции генов, не затрагивая последовательность ДНК. Эпигеном постоянно меняется в течение жизни человека. Некоторые из эпигенетических модификаций внутренне запрограммированы и необходимы для нормального развития, роста и дифференцировки органов и тканей. Другие приводят к неадекватному эпигенетическому перепрограммированию. Хотя эпигенетические модификации достаточно стабильны, тем не менее, они могут модулироваться физиологическими и патологическими состояниями, а также окружающей средой [4].

Эти модификации обычно возникают вследствие метилирования или гидроксиметилирования ДНК, посттрансляционных модификаций гистонов, синтеза микроРНК (миРНК) и длинных некодирующих РНК (днРНК) и изменений в расположении нуклеосом, тем самым регулируя паттерны экспрессии генов. В нормальных клетках эти изменения хорошо сбалансированы и зависят от генетических факторов, факторов окружающей среды и стохастических (неустановленных) факторов. Влияние наследственных факторов на эпигенетические изменения с течением времени было показано в исследованиях монозиготных и дизиготных близнецов. Кроме того, на эпигенетический процесс также могут влиять факторы питания и окружающей среды, поэтому он может динамически изменяться в течение жизни человека [4]. Ряд исследований показали, что эпигенетические модификации, вызванные питанием и окружающей средой, могут происходить на любом этапе жизни, начиная с внутриутробного периода и заканчивая старением, а также сохраняться в течение нескольких поколений потомков [5]. Эпигенетические изменения могут приводить к мутациям, и, наоборот, мутации часто наблюдаются в генах, модифицирующих эпигеном [6].

Многие пищевые вещества взаимодействуют с ДНК, что изучается нутриэпигеномикой. Питательные вещества влияют на здоровье человека посредством эпигенетики без изменения

последовательности ДНК двумя способами: способствуя эпигенетическим модификациям и обращая вспять предыдущие или унаследованные изменения. Кроме того, питательные вещества могут не только предотвращать гиперметилирование ДНК, но также способствовать деметилированию и активации генов, инактивированных предшествующим метилированием ДНК. Так, витамины группы В действуют как доноры метила и могут предотвратить потерю метилирования ДНК, вызванную загрязнением воздуха или какой-либо другой причиной [7], в то время как добавка фолиевой кислоты в пищу может предотвратить неблагоприятные эффекты, вызванные тяжелыми металлами [8].

В целом, овощи и фрукты и их активные молекулы обладают эпигенетическим потенциалом и могут модулировать метилирование ДНК. На сегодняшний день многие биологически активные компоненты, такие как ликопин, гесперидин, флоретин, генистеин, кумаровая кислота, кофейная кислота, изотиоцианаты и галлат эпигаллокатехина, идентифицированы как обладающие сильным эпигенетическим потенциалом. Эти молекулы по-разному влияют на уровни метилирования ДНК. В то время как некоторые из них проявляют гиперметилирующую активность, есть вещества с гипометилирующим эффектом. Так, флавоноиды чая, такие как катехин, эпикатехин, эпикатехин-3-галлат, эпигаллокатехин и кверцетин, или апигенин петрушки ингибируют метилирование ДНК, что приводит к деметилированию и реактивации генов, ранее подавленных метилированием [9].

Ресвератрол, содержащийся в винограде и красном вине, а также в арахисе, шелковице и клюкве, модулирует метилирование ДНК и модификацию гистонов [3, 9]. Кроме того, доказано, что кофейная кислота, присутствующая в зернах кофе и ячменя [10], и полифенолы из оливкового масла могут вызывать ингибирование метилирования ДНК [11]. Некоторые биологически активные молекулы, такие как куркумин, оказывают как гипер-, так и гипометилирующее действие на разные гены при разных видах рака с одинаковым эффектом на опухоль [12]. Они могут активировать некоторые гены-супрессоры опухолей и инактивировать онкогены. Хотя защитное действие экстракта гинкго двулопастного и его флавоноида кемпферола эллагитаннина широко изучалось при БА, их роль в эпигенетических изменениях окончательно не определена [3].

Помимо полифенолов, в эпигенетическую трансформацию могут быть вовлечены и жирные кислоты. Пищевые полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) играют важную роль в регуляции эпигенома, особенно в модификации метилирования ДНК [13]. С другой стороны, существует обратная взаимосвязь, т.е. в процессы биосинтеза ПНЖК могут быть вовлечены эпигенетические процессы. Однако, эпигенетическая роль ПНЖК в основном исследовалась в процессах онкогенеза. Так, Huang Q. et al. (2019) обнаружили, что терапия ω-3 ПНЖК приводила к снижению заболеваемости и размера опухоли в модели колоректального рака у крыс в связи с блокировкой ряда онкогенов [14]. Они показали, что существует тесная корреляция между противоопухолевым действием ω-3 ПНЖК

и повышенным гидроксиметилированием геномной ДНК, что приводит к инактивации ряда генов. Сессарецци V. et al. (2018) обнаружили, что  $\omega$ -3 ПНЖК непосредственно регулирует и деметилирует ДНК в клеточных линиях гепатокарциномы [15]. Таким образом, пищевые добавки с биоактивными соединениями и ПНЖК могут привести к улучшению прогнозов заболеваний, связанных с эпигенетической модуляцией, включая НДЗ.

Развитие эпигенетики и идентификация высокочувствительных, специфичных и легкодоступных эпигенетических биомаркеров и их применение наряду с генетическими биомаркерами является ключевым шагом на пути к успешному персонализированному лечению. Помимо личной генетической и эпигенетической информации, для персонализации профилактики и лечения следует учитывать другие данные, включая пол, возраст, микробиоту кишечника и наличие заболеваний [2, 3]. Эти различия между людьми приводят к разным реакциям на одно и то же лечение и предполагают необходимость индивидуального подхода.

В настоящее время известно, что микробиота кишечника влияет на физиологические, поведенческие и когнитивные функции головного мозга, хотя точные механизмы до конца не выяснены. Кишечная микробиота представляет собой около  $10^{14}$  микробных клеток, населяющих желудочно-кишечный тракт и поддерживающих симбиотические отношения с хозяином. Большинство микробных видов в кишечнике человека принадлежат к пяти типам: *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*, при этом первые два являются доминирующими [16]. Дисбактериоз, дисбаланс в составе и функции микробиоты кишечника, связан с развитием хронических заболеваний, включая желудочно-кишечные, аутоиммунные, метаболические и нейродегенеративные заболевания [17].

Многочисленные факторы могут оказывать вредное воздействие на микробиом, например питание, пищевые добавки, пестициды, антибиотики и стресс. Баланс микробиома кишечника и симбиозы с ним установились в ходе эволюции человека, а быстрое изменение рациона питания за последние 100 лет не позволяет адаптироваться к нему пищеварительной системе, что приводит к увеличению частоты хронических заболеваний. Ультраобработанная пища и чрезмерный калораж являются доминирующими признаками западной диеты. Эта диета, богатая насыщенными жирами и рафинированными углеводами, негативно влияет на состав микробиома кишечника и, следовательно, на иммунную систему и здоровье головного мозга [18]. С другой стороны, эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ограничение калорий и диета с использованием определенных макроэлементов (рыба), микронутриентов (витаминов группы В, витаминов С, Е и D, флавоноидов и омега-3 ПНЖК), пробиотиков и пребиотиков могут препятствовать нарушению когнитивных функций, способствовать снижению и/или задержке возрастной нейродегенерации [19]. Такой разнообразностью диеты является средиземноморская диета.

Микробиота кишечника взаимодействует с головным мозгом, другими органами и тканями через сложную нейроморальную связь, называемую осью кишечник-мозг, которая включает в себя: центральную нервную систему (ЦНС), вегетативную нервную систему, энтеральную нервную систему (ЭНС), гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и иммунную систему [20]. Основными метаболитами, секретируемыми микробиотой толстой кишки после анаэробного расщепления неперевариваемых углеводов (пищевых волокон), являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК): в основном масляная, пропионовая и уксусная кислоты. Ацетат и пропионат вырабатываются бактериями типа *Bacteroidetes*, в то время как тип *Firmicutes* преимущественно продуцирует бутират. Различные источники клетчатки, такие как устойчивые крахмалы (из цельного зерна и бобовых) или фруктоолигосахариды из бананов, лука и спаржи, дают разные уровни бутирата и других КЦЖК. Некоторые пребиотические волокна, такие как инулин и фруктоолигосахариды, способствуют росту симбиотических бактерий, которые производят большое количество бутирата в кишечнике [21]. КЦЖК способствуют здоровью кишечника, регулируя целостность кишечного барьера, выработку слизи и уменьшая воспаление. Незначительная часть КЦЖК из толстой кишки достигает кровотока и может транспортироваться в мозг, проходя через гематоэнцефалический барьер, проявляя нейротекторный эффект [22]. КЦЖК участвуют в поддержании проницаемости гематоэнцефалического барьера и иммунной системы ЦНС, регулируя функцию микроглии. Было показано, что лечение бутиратом натрия животных моделей болезни Паркинсона предотвращает гибель нейронов, в то время как у моделей болезни Альцгеймера и черепно-мозговой травмы отмечено улучшение памяти и обучения [23]. Тем не менее, хронический, слегка повышенный уровень пропионата в крови и сопутствующий повышенный уровень аммиака в кровотоке могут играть роль в когнитивных нарушениях и деменции [24].

Кишечная микробиота также производит другие биологически активные соединения, такие как фолиевая кислота (витамин В9) и нейротрансмиттеры, такие как серотонин (5-гидрокситриптамин; 5-НТ), дофамин и  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК) [25]. Микробный метаболит триптофана индол также представляет собой важную связь между микробиотой и хозяином, играя роль в модуляции целостности кишечного эпителия и воспаления кишечника, и положительно коррелирует с долголетием. Снижение уровня нейротрансмиттера серотонина, обнаруживаемое при дисбактериозе, связано с когнитивными нарушениями [3, 20].

Старение сопровождается изменениями в составе и функции микробиоты кишечника. Наиболее заметной особенностью микробиоты пожилых людей является сниженное соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes* по сравнению с молодыми людьми и количество полезных лактобацилл и бифидобактерий. Уменьшение микробного разнообразия у пожилых людей связано с синдромом старческой астении, маркерами воспаления и ограничением

разнообразия продуктов, употребляемых в пищу. Нарушения в микробиоте кишечника, такие как снижение количества бактерий, участвующих в производстве КЦЖК способствуют развитию провоспалительного состояния и поддерживают его. Вялотекущее хроническое системное воспаление, сопровождающее старение, названо «inflammaging». Было высказано предположение, что измененный состав состарившейся кишечной микробиоты способствует провоспалительному статусу, характеризующемуся увеличением провоспалительных цитокинов (IL-6 и ФНО-α), белка острой фазы (С-реактивный белок) и снижением IL-10 [25]. Воспаление способствует развитию возрастных заболеваний: метаболических, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных [26].

По мнению Nagu P. et al. (2021), изменения в функции и составе микробиоты кишечника способствуют развитию НДЗ путем индукции эпигенетических модификаций, включающих в себя метилирование ДНК и модификации гистонов, которые контролируются несколькими ферментами, такими как ацетилазы и метилазы [27]. Эти ферменты регулируются метаболитами, продуцируемыми микробиотой кишечника хозяина. Такими метаболитами являются КЦЖК, фолаты, биотин и триметиламин-N-оксид. Было доказано двустороннее взаимодействие между кишечной микробиотой и эпигенетикой, хотя природа и значение этой взаимосвязи до конца не выяснены. Они могут действовать синхронно, модулируя патогенез и прогрессирование НДЗ. С другой стороны, метаболиты, продуцируемые кишечной микробиотой, могут также обратить вспять некоторые из ранее индуцированных эпигенетических модификаций и, тем самым, предотвратить развитие или прогрессирование НДЗ [28].

Исследования показали снижение кишечного микробного разнообразия у пациентов с БА, с увеличением численности *Bacteroides* и снижением численности *Firmicutes* [29]. Такие условия способствовали росту провоспалительных грамотрицательных бактерий, таких как *Escherichia coli*, *Shigella*, *Helicobacter* и *Odoribacter*, при одновременном снижении количества полезных комменсалов, таких как *Bifidobacterium* и бактерии, продуцирующие КЦЖК, что потенцировало образованию амилоидных бляшек, обычно обнаруживаемых у пациентов с БА. Кроме того, хроническая инфекция *H. pylori* может спровоцировать высвобождение как медиаторов воспаления, так и амилоидов у пациентов с БА, в то время как эрадикация *H. pylori*, как было показано, связана с уменьшением прогрессирования симптомов БА [30]. Поскольку амилоидные бляшки были обнаружены в слизистой оболочке кишечника как у животных с БА, так и у пациентов с болезнью Альцгеймера, предполагается, что эндогенная продукция амилоида начинается в кишечнике и впоследствии распространяется на ЦНС. Другим возможным механизмом, вызывающим ухудшение когнитивных функций, является высвобождение определенных метаболитов микробного происхождения, таких как N-оксид триметиламина, который является продуктом метаболической трансформации пищевого холина

кишечной микробиотой в триметиламин, который затем окисляется в печени хозяина. И триметиламин, и его оксид участвуют в процессах старения и нейродегенерации [31].

Большое количество исследований показало разнообразие и изобилие микробных видов, присутствующих в кишечнике пациентов с БП [32, 33]. Более того, доказана положительная корреляция между повышенным содержанием *Lactobacillaceae* и *Enterobacteraceae* и тяжестью заболевания. При БП наблюдается снижение количества *Prevotella spp.* в фекалиях и *Clostridium spp.*, являющихся основными продуцентами КЦЖК, фолиевой кислоты (витамина B9) и тиамин (витамина B1), что может негативно влиять на проницаемость кишечного эпителиального барьера. Кроме того, исследования указывают на изменения сообщества бактериофагов у людей с болезнью Паркинсона. Эпидемиологические данные указывают на то, что БП связана с различными энтеральными дисфункциями: воспалительным заболеванием кишечника, инфекцией *H. pylori* и запорами [34]. Ряд исследований выявили изменения в микробиоте кишечника в результате обычного лечения БП. С другой стороны, было обнаружено, что *Enterococcus faecalis* метаболизует леводопу, широко используемую при БП, что может снижать периферическую доступность леводопы и тем самым влиять на эффективность лечения БП [35].

Боковой амиотрофический склероз поражает нейроны головного и спинного мозга, приводя к параличу, дыхательной недостаточности и смерти. У пациентов с БАС было обнаружено снижение относительной микробной численности продуцирующих бутират *Anaerostipes*, *Oscillibacter* и *Lachnospira*, в то время как у *Dorea*, метаболизирующих глюкозу, было обнаружено значительное увеличение. Пациенты с БАС также имеют повышенные уровни липополисахаридов в плазме, которые поддерживают нейровоспаление за счет активации микроглии. Рассеянный склероз является аутоиммунным НДЗ, который, по-видимому, также связан с измененной микробиотой кишечника. Доказано, что повышенная относительная численность *Akkermansia* связана с выраженностью симптомов. Кроме того, было выявлено, что у пациентов с рассеянным склерозом снижен уровень *Parabacteroides distasonis*, вида, связанного с противовоспалительной активностью [3]. Исследования с ограничением калорий показали нейропротекторный эффект у животных моделей, но результаты у людей противоречивы. Однако средиземноморская диета и средиземноморско-кетогенная диета улучшили когнитивные функции у пожилых людей за счет изменения кишечной микробиоты и ее метаболитов [36].

В дополнение к влиянию на микробиоту кишечника, диета, богатая оливками, орехами или ω-3 ПНЖК, воздействовала на гены, связанные с инфекцией и воспалением. Средиземноморская диета подавляет репрессор транскрипции *NFIL3*, который участвует в регуляции экспрессии цитокинов, развитии иммунных клеток и циркадных ритмов. Было обнаружено, что оливковое масло и орехи подавляют IL-8, ключевой медиатор

воспаления; экспрессию *RGS1*, регулятора суперсемейства G-белков, связанного с хроническими воспалительными заболеваниями, такими как глютеновая болезнь, рассеянный склероз и атопический дерматит [3, 36].

В исследованиях доказано, что куркумин, эпигаллокатехин-3-галлат, ресвератрол, экстракт гинкго двулопастного, генистеин, флавоноиды из ягод и полифенолы из оливкового масла и красного вина способны замедлять прогрессирование нейродегенерации [37]. Помимо их роли в эпигенетике, как обсуждалось выше, польза для здоровья от этих нутрицевтиков в профилактике и снижении интенсивности симптомов НДЗ обусловлена их способностью изменять микробиоту кишечника. Более того, биодоступность полифенолов, ПНЖК и антиоксидантов с нейропротекторным действием зависит от микробиоты толстой кишки. Различия в составе кишечной микробиоты могут объяснить индивидуальную вариабельность результатов приема пищевых добавок в клинических испытаниях, подчеркивая необходимость разработки индивидуальных диет.

Связь между микробиотой и нутрицевтиками двунаправлена, что и было показано для куркумина. Обнаружено, что куркумин значительно изменяет относительную численность видов бактерий, некоторые из которых связаны с развитием болезни

Альцгеймера, в то время как биотрансформация куркумина кишечными бактериями приводит к образованию нейропротективных метаболитов [38]. Флаванолы из красного вина и какао оказывают положительное влияние на микробиоту кишечника, увеличивая присутствие «здоровых» бактерий, таких как *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. В связи с чем, возможно предположить, что растительные метаболиты кишечной микробиоты, уролитины, являющиеся метаболитами эллагитаннина, содержащегося в плодах граната, могут быть средством профилактики болезни Альцгеймера [39].

Таким образом, обратимый характер эпигенетических изменений указывает на возможность использования конкретных пищевых вмешательств для профилактики или лечения НДЗ. Тем не менее, применение индивидуальных диет оказалось заметно более эффективным, чем традиционный, обобщенный подход. Сочетание генетических, эпигенетических факторов, образа жизни и данных о микробиоме может дать полное представление об отдельном пациенте и позволит разделить пациентов на определенные группы исследования в зависимости от применяемой диеты. Скорее всего, подобная методика поможет избежать отсутствия эффектов от общей диеты и получить максимальный ответ от индивидуализации питания.

## Заключение

Таким образом, НДЗ остаются серьезной проблемой общественного здравоохранения из-за отсутствия эффективных схем профилактики и лечения. Это связано с тем, что имеющиеся рекомендации рассчитаны на население в целом, без учета индивидуальных генетических, эпигенетических факторов и факторов образа жизни. Тем не менее, НДЗ имеют сложный патогенез с большой межиндивидуальной (эпигенетической) изменчивостью в популяции. Кроме того, кишечный микробиом связан с развитием, прогрессированием или стабилизацией нейродегенерации через ось кишечный микробиом-мозг. Взаимосвязь между кишечной микробиотой и эпигенетическими модификациями при НДЗ является двунаправленной

и зависит от питания. Индивидуальные различия как в микробиоте, так и в эпигенетических факторах предполагают необходимость индивидуального плана питания для пациентов с НДЗ. В связи с этим, необходимо создание персонализированных диет, содержащих определенные биологически активные питательные вещества, которые могут модифицировать эпигенетические изменения и/или микробиоту кишечника. В связи с этим необходимы широкомасштабные когортные исследования, включающие точный мониторинг потребления пищи, картирование генетических, эпигенетических данных, исследование микробиома, метаболома, липидома и транскриптома в популяциях.

## Литература | References

- World Health Organization. Available online at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (Accessed: 05.05.2024)
- Bulgakova S. V., Treneva E. V., Zaharova N. O., Nikolaeva A. V. Biological and chronological aging (literature review). *Clinical gerontology*. 2020;9–10:9–16. (In Russ.) doi: 10.26347/1607–2499202009–10009–016. Булгакова С. В., Тренева Е. В., Захарова Н. О., Николаева А. В. Биологическое и хронологическое старение (обзор литературы). *Клиническая геронтология*. 2020;9–10:9–16. doi: 10.26347/1607–2499202009–10009–016. []
- Milošević M., Arsić A., Cvetković Z. et al. Memorable Food: Fighting Age-Related Neurodegeneration by Precision Nutrition. *Front Nutr*. 2021;8:688086. doi: 10.3389/fnut.2021.688086.
- Shirolapov I. V., Zakharov A. V., Smirnova D. A. et al. The Role of the Glymphatic Clearance System in the Mechanisms of the Interactions of the Sleep–Waking Cycle and the Development of Neurodegenerative Processes. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2024;54(2):199–204. doi: 10.1007/s11055–024–01585-y.
- Weyrich A., Jeschek M., Schrapers K. T. et al. Diet changes alter paternally inherited epigenetic pattern in male Wild guinea pigs. *Environ Epigen*. 2018;4: dvv011. doi: 10.1093/eep/dvy011.
- Baylin S. B., Jones P. A. Epigenetic determinants of cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8: ea019505. doi: 10.1101/cshperspect.a019505.
- Zhong J., Karlsson O., Wang G. et al. B vitamins attenuate the epigenetic effects of ambient fine particles in a pilot human intervention trial. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114:3503–3508. doi: 10.1073/pnas.1618545114.
- Bae S., Kamynina E., Farinola A. F. et al. Provision of folic acid for reducing arsenic toxicity in arsenic-exposed chil-

- dren and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017:CD012649. doi: 10.1002/14651858.CD012649.
9. Silva L. B. A. R., Pinheiro-Castro N., Novaes G. M. et al. Bioactive food compounds, epigenetics and chronic disease prevention: Focus on early-life interventions with polyphenols. *Food Res Int.* 2019;125:108646. doi: 10.1016/j.foodres.2019.108646.
10. Lee W. J., Zhu B. T. Inhibition of DNA methylation by caffeic acid and chlorogenic acid, two common catechol-containing coffee polyphenols. *Carcinogenesis.* 2006;27:269–77. doi: 10.1093/carcin/bgi206.
11. Rodríguez-Miguel C., Moral R., Escribá R. et al. The role of dietary extra virgin olive oil and corn oil on the alteration of epigenetic patterns in the rat DMBA-induced breast cancer model. *PLoS ONE.* 2015;10: e0138980. doi: 10.1371/journal.pone.0138980.
12. Chen J., Ying Y., Zhu H. et al. Curcumin-induced promoter hypermethylation of the mammalian target of rapamycin gene in multiple myeloma cells. *Oncol Lett.* 2019;17:1108–1114. doi: 10.3892/ol.2018.9662.
13. Burdge G. C., Lillycrop K. A. Fatty acids and epigenetics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17:156–161. doi: 10.1097/MCO.000000000000023.
14. Huang Q., Mo M., Zhong Y. et al. The anticancer role of omega-3 polyunsaturated fatty acids was closely associated with the increase in genomic DNA hydroxymethylation. *Anticancer Agents Med Chem.* 2019;19:330–336. doi: 10.2174/1871520618666181018143026.
15. Ceccarelli V., Valentini V., Ronchetti S. et al. Eicosapentaenoic acid induces DNA demethylation in carcinoma cells through a TET1-dependent mechanism. *FASEB J.* Published online May 14, 2018. doi: 10.1096/fj.201800245R.
16. Bulgakova S. V., Romanchuk N. P., Pomazanova O. S. Psychoneuroimmunoendocrinology and Immune Homeostasis: Gut-brain Axis, Obesity and Cognitive Function. *Bulletin of Science and Practice.* 2020;6(12):124–1546. (in Russ.) doi: 10.33619/2414–2948/61/15.  
Булгакова С. В., Романчук Н. П., Помазанова О. С. Психонейроиммуноэндокринология и иммунный гомеостаз: ось кишечник-головной мозг, ожирение и когнитивные функции. *Бюллетень науки и практики.* 2020;6(12):124–154. doi: 10.33619/2414–2948/61/15. []
17. Wilkins L. J., Monga M., Miller A. W. Defining dysbiosis for a cluster of chronic diseases. *Sci Rep.* 2019;9:12918. doi: 10.1038/s41598–019–49452-y.
18. Zinöcker M. K., Lindseth I. A. The Western diet-microbiome-host interaction and its role in metabolic disease. *Nutrients.* 2018;10:365. doi: 10.3390/nu10030365.
19. Gillette-Guyonnet S., Secher M., Vellas B. Nutrition and neurodegeneration: epidemiological evidence and challenges for future research. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:738–755. doi: 10.1111/bcp.12058.
20. Bulgakova S. V., Romanchuk N. P. Immune Homeostasis: New Role of Micro- and Macroelements, Healthy Microbiota. *Bulletin of Science and Practice.* 2020;6(10):206–2336 (in Russ.) doi: 10.33619/2414–2948/59/22.  
Булгакова С. В., Романчук Н. П. Иммунный гомеостаз: новая роль микро- и макроэлементов, здоровой микробиоты. *Бюллетень науки и практики.* 2020;6(10):206–233. doi: 10.33619/2414–2948/59/22. []
21. Fu X., Liu Z., Zhu C. et al. Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59: S130–152. doi: 10.1080/10408398.2018.1542587.
22. Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B. et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16:461–78. doi: 10.1038/s41575–019–0157–3.
23. Bourassa M. W., Alim I., Bultman S. J. et al. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: can a high fiber diet improve brain health? *Neurosci Lett.* 2016;625:56–63. doi: 10.1016/j.neulet.2016.02.009.
24. Killingsworth J., Sawmiller D., Shytle R. D. Propionate and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:580001. doi: 10.3389/fnagi.2020.580001.
25. Ceppa F. A., Izzo L., Sardelli L. et al. Human gut-microbiota interaction in neurodegenerative disorders and current engineered tools for its modeling. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:297. doi: 10.3389/fcimb.2020.00297.
26. Fulop T., Witkowski J. M., Olivieri F., Larbi A. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol.* 2018;40:17–35. doi: 10.1016/j.smim.2018.09.003.
27. Nagu P., Parashar A., Behl T., Mehta V. Gut microbiota composition and epigenetic molecular changes connected to the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci.* 2021;71:1436–1455. doi: 10.1007/s12031–021–01829–3.
28. Kaur H., Singh Y., Singh S., Singh R. B. Gut microbiome-mediated epigenetic regulation of brain disorder and application of machine learning for multi-omics data analysis. *Genome.* 2021;64:355–371. doi: 10.1139/gen-2020–0136.
29. Vogt N. M., Kerby R. L., Dill-McFarland K. A. et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2017;7:13537. doi: 10.1038/s41598–017–13601-y.
30. Chang Y. P., Chiu G. F., Kuo F. C. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* Is Associated with the Progression of Dementia: A Population-Based Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:175729. doi: 10.1155/2013/175729.
31. Gao Q., Wang Y., Wang X. et al. Decreased levels of circulating trimethylamine N-oxide alleviate cognitive and pathological deterioration in transgenic mice: a potential therapeutic approach for Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY).* 2019;11:8642–63. doi: 10.18632/aging.102352.
32. Killinger B. A., Madaj Z., Sikora J. W. et al. The vermiform appendix impacts the risk of developing Parkinson's disease. *Sci Transl Med.* 2018;10:5280. doi: 10.1126/scitranslmed.aar5280.
33. Sampson T. The impact of indigenous microbes on Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2020;135:104426. doi: 10.1016/j.nbd.2019.03.014.
34. Prohurovskaya E. V., Bulgakova S. V., Melikova A. V., Zakharova N. O. Role of the gut microbiota in the development of parkinson's disease in the elderly (literature review). *Clinical gerontology.* 2021;7–8:63–68. (In Russ.) doi: 10.26347/1607–2499202107–08063–068.  
Прохуровская Е. В., Булгакова С. В., Меликова А. В., Захарова Н. О. Роль микробиоты кишечника в развитии болезни Паркинсона у лиц пожилого и старческого возраста (обзор литературы). *Клиническая геронтология.* 2021;7–8:63–68. doi: 10.26347/1607–2499202107–08063–068. []
35. van Kessel S. P., Frye A. K., El-Gendy A. O. et al. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Commun.* 2019;10:310. doi: 10.1038/s41467–019–08294-y.
36. Ghosh T. S., Rampelli S., Jeffery I. B. 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. *Gut.* 2020;69:1218–1228. doi: 10.1136/gutjnl-2019–319654.
37. Fukutomi R., Ohishi T., Koyama Y. et al. Beneficial effects of epigallocatechin-3-O-gallate, chlorogenic acid, resveratrol, and curcumin on neurodegenerative diseases. *Molecules.* 2021;26:415. doi: 10.3390/molecules26020415.
38. Sun Z. Z., Li X. Y., Wang S. et al. Bidirectional interactions between curcumin and gut microbiota in transgenic mice with Alzheimer's disease. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020;104:3507–15. doi: 10.1007/s00253–020–10461-x.
39. Atlante A., Amadoro G., Bobba A., Latina V. Functional foods: an approach to modulate molecular mechanisms of Alzheimer's disease. *Cells.* 2020;9:2347. doi: 10.3390/cells9112347.