

PROSPECTS

IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

Prospects in Pharmaceutical Sciences, 22(4), 81-85
<https://prospects.wum.edu.pl/>

Review

THE ROLE OF THE GUT MICROBIOME IN ALZHEIMER'S DISEASE

Katarzyna Łysiak*†¹, Anna Łysiak†²

¹Stefan Cardinal Wyszyński Provincial Specialist Hospital Independent Public Health Care Center in Lublin, al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

²Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, ul. Doktora Kazimierza Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

† - contributed equally

* Correspondence, e-mail: kas.ysiak@gmail.com

Received: 15.09.2024 / Accepted: 29.09.2024 / Published: 21.11.2024

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia, characterized by progressive loss of memory and cognitive function. Although the etiopathogenesis of this condition is not yet fully understood, in recent years there has been a growing body of research indicating an important link between the gut microbiome and brain health, including its involvement in the pathogenesis of AD. **Aim of the article:** The purpose of this article is to outline the role of the gut microbiome in the development and progression of AD, and to discuss potential therapeutic strategies resulting from a better understanding of this relationship. **State of the Art:** The gut microbiome, consisting of trillions of microorganisms, plays a key role in regulating immune response and neurological function through the gut-brain axis. Microbial imbalances in the gut, known as dysbiosis, can lead to chronic inflammation and increased intestinal permeability. Such conditions promote neuroinflammation, which is an important factor in the pathogenesis of AD. In addition, gut bacteria affect the production of metabolites, such as short-chain fatty acids (SCFAs), which exhibit neuroprotective properties. **Conclusions:** Understanding the role of the gut microbiome in Alzheimer's disease opens up new therapeutic possibilities. Probiotics, prebiotics and dietary interventions can help restore microbial balance, reduce inflammation and improve brain health. Research on the gut microbiome may provide key information to develop innovative strategies for AD prevention and treatment.

KEYWORDS: gut microbiome, Alzheimer's, brain-gut axis, neurogenesis

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Choroba Alzheimera jest jedną z najczęstszych przyczyn otępienia u osób w podeszłym wieku [1]. To schorzenie neurodegeneracyjne dotyka miliony ludzi na całym świecie, stopniowo prowadząc do zaburzeń pamięci, myślenia, zachowania oraz utraty zdolności do wykonywania codziennych czynności [2]. Najbardziej charakterystycznym obszarem dotkniętym na wczesnym etapie choroby jest hipokamp, który odgrywa kluczową rolę w procesach pamięci [3]. Na poziomie biologicznym Alzheimer jest związany z kumulacją nieprawidłowych białek w mózgu, takich jak amyloid beta (Aβ) i białko tau, a także z procesami zapalnymi. Błazki amyloidowe gromadzą się zewnątrzkomórkowo, natomiast wewnątrz neuronów hiperfosforylowane białko tau, w połączeniu z komórkami zapalnymi, tworzy splątki neurofibrylarne. Zmiany te prowadzą do uszkodzenia neuronów i ich synaps, co skutkuje stopniowym zanikiem tkanki mózgowej [4]. Do

tej pory etiopatogeneza choroby nie została jeszcze w pełni zrozumiana. Wiadomo jednak, że na jej rozwój wpływają czynniki genetyczne, związane z mutacjami w genach (APP, PSEN 1, PSEN2) oraz poliformizmem apolipoproteiny E (ApoE) [5,6]. Istotne są również czynniki środowiskowe oraz styl życia, takie jak wiek powyżej 65 lat, dieta, aktywność fizyczna, nałogi, poziom wykształcenia oraz przebyte urazy głowy. Choroba Alzheimera jest wynikiem złożonych interakcji między powyższymi czynnikami [2,7]. W ostatnich latach coraz więcej badań wskazuje również na rolę mikrobioty jelitowej w patogenezie AD [8]. Mikrobiota jelitowa, czyli złożony ekosystem mikroorganizmów zamieszkujących nasz przewód pokarmowy, może wpływać na stan zapalny oraz funkcjonowanie układu odpornościowego, co ma bezpośredni związek z procesami neurodegeneracyjnymi. Zaburzenia równowagi mikrobioty jelitowej, zwane dysbiozą, mogą przyczyniać się do zwiększenia przepuszczalności bariery jelitowej i mózgowej, umożliwiając przedostawanie się szkodliwych substancji

do mózgu. Co więcej, istnieją dowody na to, że mikrobiota jelitowa może wpływać na produkcję i regulację białek amyloidowych oraz białka tau. Czynniki takie jak dieta, styl życia, genetyka oraz środowisko mają istotny wpływ na skład mikrobioty jelitowej i mogą pośrednio oddziaływać na ryzyko rozwoju AD. Zrozumienie złożonych interakcji między jelitami a mózgiem oraz ich wpływu na neurodegenerację otwiera nowe perspektywy w badaniach nad chorobą Alzheimera. Może to prowadzić do opracowania innowacyjnych strategii terapeutycznych i prewencyjnych, które mogłyby poprawić jakość życia pacjentów oraz ich bliskich [9].

2. Mikrobiom jelitowy

Mikrobiota jelitowa składa się z bilionów mikroorganizmów, które zamieszkują dolny odcinek przewodu pokarmowego człowieka. Odgrywa kluczową rolę w zdrowiu ludzkiego organizmu, w tym w funkcjonowaniu układu nerwowego [5]. Mikrobiom jelitowy zaczyna kształtować się już podczas porodu, a na jego rozwój wpływają sposób rozwiązania ciąży, skład mikrobiomu jelitowego matki oraz stan zdrowia noworodka [10]. Głównymi typami bakterii tworzącymi ten ekosystem są Firmicutes i Bacteroidetes, a w mniejszym stopniu także Proteobacteria, Actinobacteria i Fusobacteria. Skład mikrobiomu jelitowego zmienia się jednak w ciągu życia pod wpływem różnych czynników, takich jak dieta, styl życia, przewlekły stres, stosowanie leków (zwłaszcza antybiotyków i NLPZ) oraz środowisko [11]. Bakterie korzystne, takie jak *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, wzmacniają barierę jelitową oraz regulują prawidłowe funkcjonowanie układu nerwowego poprzez syntezę kwasu glutaminowego (Glu), biorącego udział w wytwarzaniu neuroprzekaznika kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) [12]. Ważną rolę odgrywają również metabolity wytwarzane przez bakterie, przede wszystkim krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA, short-chain fatty acids), które powstają w wyniku fermentacji błonnika dostarczanego z dietą. Wspomagają one integralność nabłonka jelitowego, działając w ten sposób ochronnie na barierę jelitową, zapobiegając tym samym dysbiozie i stanom zapalnym, a zatem wykazują działanie neuroprotektoryjne [11]. Badania sugerują, że dysbioza może prowadzić do stanu zapalnego i zmian w barierze krew-mózg, co sprzyja gromadzeniu się amyloidu i przyspiesza neurodegenerację. Udowodniono, że u osób z demencją spowodowaną AD zachodzą zmiany w składzie mikroflory jelitowej [13]. Przeprowadzone badania na próbkach kału pobranych od osób z chorobą Alzheimera wykazały zubożenie flory bakteryjnej jelit w porównaniu do osób zdrowych [4]. Zauważono zmniejszenie liczebności bakterii z rodzaju *Firmicutes*, *Bifidobacterium*, *Verrucomicbiota* oraz *Coprococcus* (uznawanych za bakterie odpowiedzialne za zdrowe starzenie się organizmu), a jednocześnie zwiększenie populacji bakterii z rodzaju *Bacteroidetes* (o działaniu prozapalnym) i *Desulfovibrio* [14,15]. Zmiany w liczebności poszczególnych bakterii korelowały z wynikami skali MMSE oraz stanem klinicznym pacjentów z chorobą Alzheimera. Obserwowano gorsze wyniki w skali MMSE u pacjentów z mniejszą liczebnością bakterii *Coprococcus* oraz licznějšíą obecnością bakterii *Desulfovibrio* [4]. Ponadto wykazano, że do bakterii sprzyjających odkładaniu blaszek amyloidowych należą: *Mycobacterium* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp. i *Staphylococcus aureus* [11]. Zaobserwowano również

zmiany w mikroflorze bakteryjnej następujące wraz z wiekiem, w tym wzrost liczebności *Bacteroidetes* w porównaniu z *Firmicutes* i *Bifidobacter* [9].

3. Oś mózgowo-jelitowa

Coraz częściej uznaje się znaczący wpływ mikrobioty jelitowej na ludzkie zachowanie. Przyjmuje się, że jelita i mózg oddziałują na siebie dwukierunkowo, tworząc tzw. oś mózgowo-jelitową, która jako system komunikacyjny obejmuje układ nerwowy, hormonalny i immunologiczny [11,16]. Za jeden z głównych szlaków komunikacji uznaje się nerw błędny, który jest najszybszą i najbardziej bezpośrednią drogą między jelitami a mózgiem. Włókna odprowadzające i doprowadzające tego nerwu łączą jelita z jądrami w pniu mózgu, umożliwiając tym samym wpływ na funkcjonowanie przewodu pokarmowego, poprzez m.in. regulację przepuszczalności błony śluzowej jelit, utrzymywanie prawidłowej funkcji wydzielniczej jelit oraz kontrolę nad funkcjami motorycznymi [17]. Poza włóknami nerwu błędnego, istotną rolę w komunikacji między jelitami a mózgiem odgrywają właśnie bakterie jelitowe, tworząc oś mózg - jelito - mikrobiota. Mikrobiota jelitowa wpływa na układ nerwowy poprzez, wspomniane już wcześniej, wytwarzanie licznych substancji biologicznie czynnych w postaci neuroprzekazników i neuromodulatorów. Substancje te oddziałują na wiele funkcji, m. in. na funkcje poznawcze, regulację nastroju i emocji, odpowiedź organizmu na stres (reakcja "walka lub ucieczka"), a także na zachowania motywacyjne oraz pamięć. Do tych substancji należą m.in. SCFA, aminy biogenne takie jak serotonina, histamina, dopamina oraz produkty metabolizmu aminokwasów np. GABA czy tryptofan. Poprzez układ krwionośny i limfatyczny docierają one do ośrodkowego układu nerwowego i przekraczając barierę krew-mózg oddziałują na neurony [18]. Niekiedy dochodzi do zaburzenia równowagi mikroflory bakteryjnej, czyli tzw. dysbiozy jelitowej, która może być wynikiem stosowania niektórych leków (antybiotyków, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, kortykosteroidów, inhibitorów pompy protonowej), złej diety (przede wszystkim o niskiej zawartości błonnika i wysokotłuszczowej), ekspozycji na przewlekły stres lub obecności chorób autoimmunologicznych. Skutkiem dysbiozy jest stan zapalny, który może przyczyniać się do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera [5]. W stanie zapalnym bakterie mogą produkować toksyczne dla układu nerwowego substancje, takie jak kwas d-mlekowy, amoniak czy cytokiny prozapalne, które mogą prowadzić do uszkodzenia neuronów, powodując w ten sposób neurozapalenie i, jak to się dzieje w przypadku choroby Alzheimera, nasilać patologię amyloidową [19,20]. Ponadto, towarzyszący dysbiozie stan zapalny może zwiększać przepuszczalność bariery jelitowej oraz bariery krew-mózg, które są kluczowe dla ochrony mózgu przed szkodliwymi substancjami. To z kolei umożliwia przedostawanie się toksyn i mikroorganizmów do mózgu, przyspieszając proces neurodegeneracji [5].

4. Przeszczep mikroflory jelitowej

Naukowcy z King's College London, APC Microbiome Ireland oraz IRCCS Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli we Włoszech na łamach pisma "Brain" opublikowali wyniki swoich badań prowadzonych

nad mikrobiomem jelitowym. Przeszczepiając zdrowym szczurom mikrobiom jelitowy od osób cierpiących na chorobę Alzheimera, udowodnili jego rolę w rozwoju tego schorzenia. Do badania przystąpiło 69 osób chorych na AD oraz 64 zdrowe osoby, które stanowiły grupę kontrolną. Od uczestników badania pobrano próbki kału, z którego wyizolowano mikroorganizmy w celu przeszczepienia ich szczurom, a także próbki krwi, które wykorzystano do badań nad neurogenezą w warunkach *in vitro*. Na wstępnym etapie eksperymentu gryzonie zostały poddane tygodniowej szerokospektralnej antybiotykoterapii w celu wyjątkowania ich przewodów pokarmowych. Następnie 16 młodym szczurom z grupy badanej podano doustnie mikrobiotę kałową osób chorych na AD, a kolejnym 16 szczurom z grupy kontrolnej - mikroflorę od osób zdrowych. W dalszym etapie pracy badawczej naukowcy przez dwa tygodnie poddawali szczury testom, polegającym na wykonywaniu zadań, umożliwiających ocenę funkcji poznawczych gryzoni, takich jak pamięć. Wykorzystano testy czynnościowe takie jak: Open Field, Elevated Plus Maze, Modified Spontaneous Location Recognition Test, Novel Object Recognition, Novel Location Recognition, Morris Water Maze and Forced Swim Test. W większości przeprowadzonych analiz behawioralnych zaobserwowano upośledzenie pamięci u szczurów z przeszczepioną mikroflorą jelitową od osób ze schorzeniem Alzheimera. Gryzonie te osiągały gorsze wyniki, zwłaszcza w zadaniach związanych z pamięcią przestrzenną, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki badań na szczurach z przeszczepioną florą kałową od osób chorych korelowały z objawami klinicznymi dawców oraz składem ich mikroflory jelitowej. Ponadto, podobnie jak u ludzi dotkniętych chorobą Alzheimera, tak i u szczurów zaobserwowano zmiany w przewodzie pokarmowym w postaci skróconej okrężnicy oraz wzrostu zawartości wody w kale [4].

5. Neurogeneza

Aby uwiarygodnić wyniki swoich badań, naukowcy przeanalizowali proces neurogenezy w warunkach *in vitro* [21]. Neurogeneza to zjawisko zachodzące u dorosłych ludzi w hipokampie, kluczowym dla pamięci i procesu uczenia się, polegające na wytwarzaniu nowych neuronów przez neuronalne komórki macierzyste [22]. W analizie wykorzystano próbki krwi pobrane od uczestników badania oraz ludzkie macierzyste komórki nerwowe. W próbkach z surowicą uzyskaną od chorych na Alzheimera umieszczono embrionalne komórki progenitorowe hipokampa i zaobserwowano wyraźnie zmniejszone wytwarzanie nowych neuronów [3]. Stwierdzono również skrócenie całkowitej długości dendrytów oraz zmniejszenie różnicowania się młodych neuronów. Dzieje się tak prawdopodobnie za sprawą metabolitów wytwarzanych przez bakterie jelitowe z rodzajów *Bacteroides*, *Desulfovibrio* czy *Dialister*, których liczebność wzrasta w jelitach osób dotkniętych AD. Metabolity wskutek zwiększonej przepuszczalności ściany jelit spowodowanej dysbiozą przenikają przez barierę krew-jelito, docierają do mózgu drogą naczyń krwionośnych i przekraczają barierę krew-mózg, wpływając negatywnie na proces neurogenezy i powstające w nim nowe neurony [4].

6. Dieta

Bardzo ważnym, a zarazem najbardziej dynamicznym czynnikiem warunkującym prawidłowy skład mikroflory

jelitowej jest dieta. W badaniach na ludziach udowodniono, że modyfikacja diety powoduje zmiany w mikrobiocie jelitowej już w ciągu 24 godzin [11]. Ponadto zaobserwowano, że różne schematy żywieniowe sprzyjają rozwojowi konkretnych grup bakterii. Na przykład dieta bogata w nasycone kwasy tłuszczowe sprzyja kolonizacji jelit przez niepożądane bakterie z rodzaju *Bacteroides*, natomiast spożywanie produktów węglowodanowych wiąże się ze zwiększeniem liczebności bakterii z rodzaju *Prevotella* [23]. Dokładny związek między dietą a jej wpływem na funkcje poznawcze nie został jeszcze w pełni poznany, ponieważ brakuje dokładnych badań na ludziach. Podejrzuje się jednak, że dieta może wpływać na rozwój stanu zapalnego w mózgu poprzez szlaki immunologiczne, mikrobiom jelitowy oraz krążenie. Odpowiednio dobrany schemat żywieniowy może zmniejszać produkcję cytokin prozapalnych, chroniąc tym samym przed neurodegeneracją [24]. Wyodrębniono więc dwa schematy żywieniowe o działaniu neuroprotektynym:

1. Dieta śródziemnomorska - wiąże się ze spożywaniem dużej ilości warzyw, owoców, roślin strączkowych, orzechów, świeżych ryb bogatych w kwasy tłuszczowe omega 3, oliwy z oliwek oraz umiarkowanym spożyciem alkoholu, głównie czerwonego wytrawnego wina [25].

2. Dieta DASH - opiera się na spożywaniu niskotłuszczowych produktów mlecznych, niską zawartością sodu w diecie, dużą ilością produktów pełnoziarnistych, owoców, warzyw, ryb oraz całkowitej eliminacji alkoholu [24].

Obie diety zakładają ograniczenie czerwonego mięsa, nasyconych kwasów tłuszczowych, cukrów prostych, produktów smażonych oraz typu fast food, które działają prozapalnie przyspieszając pogorszenie funkcji poznawczych [26]. Dzięki technikom neuroobrazowania udowodniono, że dieta śródziemnomorska sprzyja mniejszej akumulacji β -amyloidu w mózgu [27]. Co więcej, badania na zwierzętach dostarczyły wiele cennych informacji o przeciwwzapalnym działaniu niektórych składników żywieniowych, takich jak flawonoidy pochodzenia roślinnego czy długotańcuchowe kwasy tłuszczowe omega-3, które hamują produkcję cytokin prozapalnych inicjujących gromadzenie się blaszek amyloidowych w mózgu [24,28,29]. Połączeniem obu omówionych diet jest wzorzec żywieniowy MIND, który daje obiecująco lepsze wyniki w profilaktyce rozwoju procesów neurodegeneracyjnych, mogących prowadzić do choroby Alzheimera [30]

7. Antybiotyki

Badania nad antybiotykami wykazały ich dwojaki wpływ na rozwój choroby Alzheimera [5]. Antybiotyki, takie jak ampicylina i streptozotocyna, mogą negatywnie wpływać na funkcje neurokognitywne poprzez zwiększenie poziomu kortykosteronu, co prowadzi do zmian w zachowaniu, podwyższenia poziomu lęku oraz zaburzeń pamięci [5]. Stosowanie koktajli antybiotykowych w badaniach na szczurach uwiocznio nasilenie stanu neurozapalnego i zwiększony poziom cytokin prozapalnych [31]. Z drugiej strony, naukowcy z Uniwersytetu w Chicago wykazali, że antybiotyki mogą mieć pozytywny wpływ na schorzenie Alzheimera w sytuacjach, gdy w warunkach dysbiozy pojawiają się

bakterie negatywnie oddziałujące na mózg poprzez oś jelito - mózg. Takim przykładem jest bakteria *Helicobacter pylori*, której eradykacja skutkowałą poprawą wyników badań dotyczących funkcji neurokognitywnych [32]. Ponadto wykazano, że antybiotyki takie jak ryfampicyna, minocyklina, rapamycyna i D-cykloseryna zmniejszają produkcję cytokin prozapalnych oraz hamują aktywację β -amyloidu [5]. Mimo tych danych, zastosowanie antybiotykoterapii w leczeniu choroby Alzheimera jest w obecnych czasach niedopuszczalne ze względu na przeważające ryzyko działań niepożądanych, takich jak wzrost oporności bakterii na antybiotyki. Niemniej jednak, przedstawione wnioski są bardzo obiecujące i mogą posłużyć do opracowania nowych metod leczenia.

8. Probiotyki i prebiotyki

Probiotyki i prebiotyki mogą odgrywać istotną rolę w profilaktyce i leczeniu choroby Alzheimera, dzięki ich wpływowi na mikrobiom jelitowy oraz oś jelito - mózg. Probiotyki to mikroorganizmy, które korzystnie oddziałują na zdrowie organizmu [5]. Do najważniejszych z nich należą bakterie z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, które warto przyjmować w postaci suplementów, jako uzupełnienie odpowiedniej diety. Chronią one jelita przed dysbiozą, mogą redukować stany zapalne, co pozytywnie wpływa na funkcje poznawcze. Z kolei prebiotyki, takie jak inulina, stanowią pożywienie dla wspomnianych bakterii, wspierając ich rozwój. To również może stać się obszarem do dalszych badań i potencjalnego wykorzystania w niwelowaniu objawów choroby Alzheimera [5]. W badaniach na szczurach dowiedziono, że *Lactobacillus johnsonii* razem z *Bacterioides thetaiotaomicron* zmniejsza odkładanie płytek β -amyloidowych, a *Lactobacillus plantarum* 45 wraz z *Bifidobacterium bifidum* TMC3115 mogą redukować zaburzenia pamięci [33]. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, przeprowadzonym na Uniwersytecie Nauk Medycznych Kashan oraz Islamskim Uniwersytecie Azad w Teheranie, pacjentom chorym na Alzheimera przez 12 tygodni podawano mleko wzbogacone o probiotyki (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium bifidum*). U pacjentów zauważono poprawę funkcji poznawczych w porównaniu do osób chorych z grupy placebo [34]. Chociaż wyniki są obiecujące, konieczne są dalsze badania kliniczne, aby jednoznacznie potwierdzić skuteczność tych interwencji w profilaktyce choroby Alzheimera.

9. Podsumowanie

Zebrane informacje wskazują na istotną rolę mikrobiomu jelitowego w zdrowiu mózgu oraz w patogenie choroby Alzheimera. Flora bakteryjna jelit wywiera znaczący wpływ na ośrodkowy układ nerwowy działając poprzez oś mózg - jelito - mikrobiota. Prawidłowy skład mikrobiomu zapewnia ochronę przed stanami zapalnymi i aktywacją odkładania β -amyloidu, czyli procesami początkującymi chorobę Alzheimera. Z przedstawionych powyżej badań na zwierzętach oraz badań klinicznych wynika, że człowiek może w znacznym stopniu wpływać na utrzymanie prawidłowego składu mikrobioty przeciwdziałając dysbiozie. Można to osiągnąć poprzez odpowiedni styl życia, zbilansowaną dietę, redukcję stresu oraz suplementację probiotyków. Lepsze zrozumienie zależności między mikrobiomem jelitowym a chorobami

neurodegeneracyjnymi może otworzyć nowe możliwości terapeutyczne w leczeniu i prewencji choroby Alzheimera.

Wkład autorów: opracowanie koncepcji, A.Ł.; metodologia, K.Ł.; walidacja K.Ł.; proces badawczy, A.Ł., K.Ł.; materiały A.Ł., K.Ł.; zasoby, A.Ł.; przygotowanie oryginalnej wersji roboczej, K.Ł., A.Ł.; recenzja i redakcja, A.Ł., K.Ł.; wizualizacja, K.Ł., A.Ł.; nadzór, K.Ł., A.Ł. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję artykułu.

Finansowanie: Praca nie była finansowana ze środków zewnętrznych.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów,

Bibliografia

1. Tiwari, S.; Atluri, V.; Kaushik, A.; Yndart, A.; Nair, M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int. J. Nanomed.* **2019**, *14*, 5541-5554. DOI: 10.2147/IJN.S200490
2. Practical Medicine. Available online: <https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/151134,choroba-alzheimera>. (accessed on 25.05.2024).
3. NEUROEXPERT Encyclopedia of Neurophysiology. Available online: <https://neuroexpert.org/mikrobiota-jelit-a-choroba-alzheimera/> (accessed on 25.05.2024).
4. Grabrucker, S.; Marizzoni, M.; Silajdžić, E.; Lopizzo, N.; et al. Microbiota from Alzheimer's patients induce deficits in cognition and hippocampal neurogenesis. *Brain* **2023**, *146*, 4916-4934. DOI: 10.1093/brain/awad303
5. Angelucci, F.; Cechowa, K.; Amlerowa, J.; Horta, J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J. Neuroinflamm.* **2019**, *16*, Art. No: 108. DOI: 10.1186/s12974-019-1494-4
6. Scheltens, P.; Strooper, B.D.; Kivipelto, M.; Holstege, H.; et al. Alzheimer's disease. *Lancet.* **2021**, *397*, 1577-1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4
7. Leszek, J. Alzheimer's disease: current knowledge, therapeutic perspectives. *Pol. Neurol. Rev.* **2012**, *8*, 101-106.
8. Huttenhower, C.; Gevers, D.; Knight, R.; Abubucker, S.; Badger, J.H.; et al. Structure, Function and Diversity of the Healthy Human Microbiome. *Nature.* **2012**, *486*, 207-214. DOI: 10.1038/nature11234
9. Askarova S.; Umbayev, B.; Masoud, A. R.; Kaiyrykyzy, A.; et al. The Links Between the Gut Microbiome, Aging, Modern Lifestyle and Alzheimer's Disease. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2020**, *10*, Art. No: 104. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00104
10. Rutayisire, E.; Huang, K.; Liu, Y.; et al. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* **2016**, *16*, Art. No: 86. DOI: 10.1186/s12876-016-0498-0
11. Oziom, J.; Budrewicz, S. The role of intestinal microbiota in the pathogenesis and course of selected diseases of the nervous system. *Pol. Neurol. Rev.* **2019**, *15*(1), 1-11. DOI: 10.5603/PPN.2019.0005

12. Barrett, E.; Ross, R.P.; O'Toole, P.W.; et al. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J. Appl. Microbiol.* **2012**, *113*, 411-417. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x
13. Vogt, N.M.; Kerby, R.L.; Dill-McFarland, K.A.; et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, Art. No. 13537. DOI: 10.1038/s41598-017-13601-y
14. Murray, E.R.; Kemp, M.; Nguyen, T.T. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Alzheimer's Disease: A Review of Taxonomic Alterations and Potential Avenues for Interventions. *Arch. Clin. Neuropsychol.* **2022**, *37*, 595-607. DOI: 10.1093/arclin/acac008
15. Ghosh, T.S.; Shanahan, F.; O'Toole, P.W. The gut microbiome as a modulator of healthy ageing. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2022**, *19*, 565-584. DOI: 10.1038/s41575-022-00605-x
16. Cryan, J.F.; O'Riordan, K.J.; Cowan, C.S.M.; et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol. Rev.* **2019**, *99*, 1877-2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018
17. Bonaz, B.; Bazin, T.; Pellissier, S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front. Neurosci.* **2018**, *12*, Art. No. 49. DOI: 10.3389/fnins.2018.00049
18. Dinan, T.G.; Cryan, J.F. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* **2017**, *46*, 77-89. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.007
19. Galland, L. The gut microbiome and the brain. *J. Med. Food.* **2014**, *17*, 1261-1272. DOI: 10.1089/jmf.2014.7000
20. Alam, R.; Abdolmaleky, H.M.; Zhou, J.R. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* **2017**, *174*, 651-660. DOI: 10.1002/ajmg.b.32567
21. De Lucia, C.; Murphy, T.; Maruszak, A.; et al. Serum from Older Adults Increases Apoptosis and Molecular Aging Markers in Human Hippocampal Progenitor Cells. *Aging Dis.* **2021**, *12*, 2151-2172. DOI: 10.14336/AD.2021.0409
22. Kim, T.A.; Syty, M.D.; Wu, K.; Ge, S. Adult hippocampal neurogenesis and its impairment in Alzheimer's disease. *Zool. Res.* **2022**, *43*, 481-496. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2021.479
23. Wu, G.D.; Chen, J.; Hoffmann, C.; et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* **2011**, *334*, 105-108. DOI: 10.1126/science.1208344
24. McGrattan, A.M.; McGuinness, B.; McKinley, M.C.; et al. Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Curr. Nutr. Rep.* **2019**, *8*, 53-65. DOI: 10.1007/s13668-019-0271-4
25. Davis, C.; Bryan, J.; Hodgson, J.; Murphy, K. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients.* **2015**, *7*, 9139-9153. DOI: 10.3390/nu7115459
26. Institute of Microecology. Available online: <https://instytut-mikroekologii.pl/dieta-i-mikrobiota-a-choroba-alzheimera/> (accessed 01.06.2024).
27. Mosconi, L.; Murray, J.; Tsui, W. H.; Li, Y.; et al. Mediterranean diet and magnetic resonance imaging-assessed brain atrophy in cognitively Normal individuals at risk for Alzheimer's disease. *J. Prev. Alzheimers Dis.* **2014**, *1*, 23-32.
28. Flanagan, E.; Müller, M.; Hornberger, M.; Vauzour, D. Impact of Flavonoids on Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Age-Related Cognitive Decline and Neurodegeneration. *Curr. Nutr. Rep.* **2018**, *7*, 49-57. DOI: 10.1007/s13668-018-0226-1
29. Devassy, J.G.; Leng, S.; Gabbs, M.; et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Oxylipins in Neuroinflammation and Management of Alzheimer Disease. *Adv. Nutr.* **2016**, *7*, 905-916. DOI: 10.3945/an.116.012187
30. Morris, M.C.; Tangney, C.C.; Wang, Y.; Sacks, F.M.; et al. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* **2015**, *11*, 1007-1014. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.11.009
31. Minter, M.R.; Zhang, C.; Leone, V.; Ringus, D.L.; Zhang, X.; et al. Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, Art. No. 30028. DOI: 10.1038/srep30028
32. Kountouras, J.; Boziki, M.; Gavalas, E.; Zavos, C.; Grigoriadis, N.; Deretzi, G, et al. Eradication of Helicobacter pylori may be beneficial in the management of Alzheimer's disease. *J. Neurol.* **2009**, *256*, 758-67. DOI: 10.1007/s00415-009-5011-z
33. Janicka, N.; Świątek, M.; Kaczmarek-Zalewska, A.; Kotarba, M.; Karolczyk, P.; Jońca, B.; Kartowicz-Bodalska, K. Obiecujące zastosowania bakterii probiotycznych jako wsparcie terapii depresji, chorób neurodegeneracyjnych - przegląd najnowszych badań. [Promising uses of probiotic bacteria as support for therapy of depression, neurodegenerative diseases - review of recent studies] *Farm. Pol.* **2023**, *79*, Art. No: 2. DOI: 10.32383/farmopol/168696
34. Akbari, E.; Asemi, Z.; Daneshvar Kakhaki, R.; Bahmani, F.; Kouchaki, E.; Tamtaji, O. R.; Hamidi, G. A. and Salami, M. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front. Aging Neurosci.* **2016**, *8*, Art. No: 256. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00256.