

Состояние микробиома кишечника как фактор развития болезни Паркинсона

Брисякян Л.А., Полуэктова Е.А., Полуэктов М.Г.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119991, Москва, Большая Пироговская, 2, стр. 4

Болезнь Паркинсона (БП) — нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей гибелью дофаминсодержащих нейронов черной субстанции головного мозга и отложением α -синуклеина в других его отделах в виде телец Леви. Характерными проявлениями этого заболевания, наряду с моторными симптомами, являются расстройства деятельности желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся изменением клеточного состава биоценоза кишечника. Это дало возможность предложить так называемую «кишечную» теорию происхождения БП. Согласно ей дегенеративные изменения начинаются в нервном аппарате толстого кишечника, а затем распространяются в головной мозг. Изменение состава кишечной микробиоты может способствовать развитию нейродегенеративного процесса через невральные, иммунные, эндокринные механизмы, а также посредством биологически активных веществ.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; α -синуклеин; ось «кишечник—мозг»; кишечная микробиота; блуждающий нерв; воспаление; активация микроглии; энтероэндокринные клетки; короткоцепочечные жирные кислоты.

Контакты: Лусине Арамаиговна Брисякян; lusine-7@mail.ru

Для ссылки: Брисякян ЛА, Полуэктова ЕА, Полуэктов МГ. Состояние микробиома кишечника как фактор развития болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(1):90–96. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-90-96

The gut microbiome as a factor in the development of Parkinson's disease

Brsikyan L.A., Poluektova E.A., Poluektov M.G.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
2-4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia*

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease characterized by the progressive death of dopaminergic neurons in the substantia nigra of the brain and the deposition of α -synuclein in the form of Lewy bodies in other parts of the brain. Characteristic manifestations of this disease, along with motor symptoms, are the gastrointestinal tract disorders, accompanied by a change in the cellular composition of the intestinal biocenosis. This made it possible to propose the so-called "intestinal" theory of the PD origin. According to this theory, degenerative changes begin in the nervous apparatus of the large intestine, and then spread to the brain. Changes in the intestinal microbiota composition can contribute to the development of the neurodegenerative process through neural, immune, endocrine mechanisms, as well as through biologically active substances.

Keywords: Parkinson's disease; α -synuclein; gut–brain axis; intestinal microbiota; nervus vagus; inflammation; activation of microglia; enteroendocrine cells; short chain fatty acids.

Contact: Lusine Aramayisovna Brsikyan; lusine-7@mail.ru

For reference: Brsikyan LA, Poluektova EA, Poluektov MG. The gut microbiome as a factor in the development of Parkinson's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(1):90–96. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-90-96

Болезнь Паркинсона (БП) — мультифакториальное нейродегенеративное заболевание, которое начинается задолго до постановки диагноза, вовлекает в процесс различные нейроанатомические области, является результатом взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды, а также начинается с широкого спектра симптомов. Так называемые «немоторные симптомы», такие как депрессия, когнитивные нарушения, автономные и сенсорные дисфункции, также входят в клиническую картину этого заболевания.

БП является наиболее распространенным расстройством движения, встречается с частотой один-два человека на 1000 населения. Морфологически наряду с гибелью до-

фаминергических нейронов в компактной части черной субстанции БП также характеризуется синуклеинопатией — накоплением в нейронах нерастворимых полимеров денатурированного α -синуклеина вместе с токсичными субстратами паркина, называемыми тельцами Леви [1]. Плотность телец Леви коррелирует с выраженностью нейродегенерации и нейрональной гибелью [2].

Несмотря на то что моторные симптомы по-прежнему считаются главными признаками БП, ранним проявлениям нарушения других функций уделяется значительное внимание, поскольку они рассматриваются как индикатор факторов риска, которые приводят к заболеванию, либо как биомаркер, являющийся объективной мерой для выявления

ранних признаков БП. Немоторные симптомы при этом заболевании проявляются при выраженных анатомических и биохимических изменениях в центральной нервной системе (ЦНС) [1]. Эти изменения затрагивают не только дофаминергическую nigростриарную, но и серотонинергическую, норадренергическую и холинергическую системы лобных долей и ствола головного мозга [3].

Наиболее часто встречающимися немоторными симптомами БП являются нарушение обоняния, расстройство поведения в быстром сне, дисфункция кишечника (констипация) и расстройство настроения (депрессия). Более чем за 10 лет до появления моторных симптомов при этом заболевании отмечено появление констипации, повышенной дневной сонливости, расстройство поведения в быстром сне. В период за 2–10 лет до развития двигательных нарушений появляются нарушение обоняния, расстройства настроения, снижение аппетита, повышенная потливость, усталость и боль, а за 2 года — ангедония, апатия, жалобы на нарушение памяти и снижение внимания [4]. Трудности определения немоторной симптоматики на ранних этапах БП и необходимость их количественной оценки диктуют потребность использовать объективные маркеры, одним из которых может стать степень дисфункции кишечника.

БП может начинаться в кишечнике

Наиболее популярной теорией развития БП является модель Н. Braak и соавт. 2003 г. [5], которая на основании патоморфологических данных определяет стадийность распространения агрегатов α -синуклеина в головном мозге (рис. 1).

Согласно этой теории патологический процесс при БП проходит шесть стадий:

1. Первые патологические изменения появляются в обонятельной луковице, переднем обонятельном ядре и дорсальном моторном ядре блуждающего нерва. Поскольку процесс в передних обонятельных структурах в меньшей степени распространяется на соседние области, чем в нижней части ствола головного мозга, то дорсальное ядро блуждающего нерва является более вероятной стартовой точкой внутри-мозгового процесса нейродегенерации, распространяющейся затем в восходящем направлении.

2. Изменения распространяются в зону «gain setting nuclei» (англ.), которая включает голубое пятно, гигантоклеточное ретикулярное ядро и каудальные ядра шва.
3. Процесс распространяется в восходящем направлении и достигает центрального ядра миндалин, холинергических ядер базального отдела переднего мозга и компактной части черной субстанции.
4. В патологический процесс вовлекается переднемедиальный мезокортекс.
5. Страдают сенсорные ассоциативные и префронтальные области неокортекса.
6. Процесс затрагивает сенсорные ассоциативные области первого порядка, премоторные зоны и первичные сенсорные и моторные поля [5].

Эта модель легла в основу так называемой «прионной» модели БП, рассматривающей механизм развития этого заболевания как прионоподобное контактное распространение патологически измененного белка по нервной системе [6]. Агрегаты α -синуклеина распространяются на внутриклеточном и межклеточном уровнях. α -Синуклеин не является исключительно внутриклеточным белком — он может откладываться во внеклеточном пространстве под действием межклеточных транспортных механизмов. Механизмы межклеточного распространения могут быть как эндосомально-опосредованными, так и осуществляться через нанотрубки между клетками [7]. Кроме этого, α -синуклеин может высвобождаться из умирающей клетки, после чего быть захваченным другой клеткой [8]. Таким образом, при БП патологический процесс может начаться в нескольких клетках и далее распространиться на другие [9]. Н. Braak и соавт. [10] полагают, что местом начала патологического процесса являются нервные клетки в сплетениях Мейсснера и Ауэрбаха в стенке кишечника.

В 2019 г. S. Kim и соавт. [11] опубликовали исследование, в котором экспериментальным путем подтвердили прионную модель БП. Они ввели в мышечный слой двенадцатиперстной кишки и пилорического отдела желудка мышцей фибриллы α -синуклеина, способные распространяться *in vitro* и *in vivo*, формируя при этом включения наподобие телец Леви. Накопление «неправильного» α -синуклеина

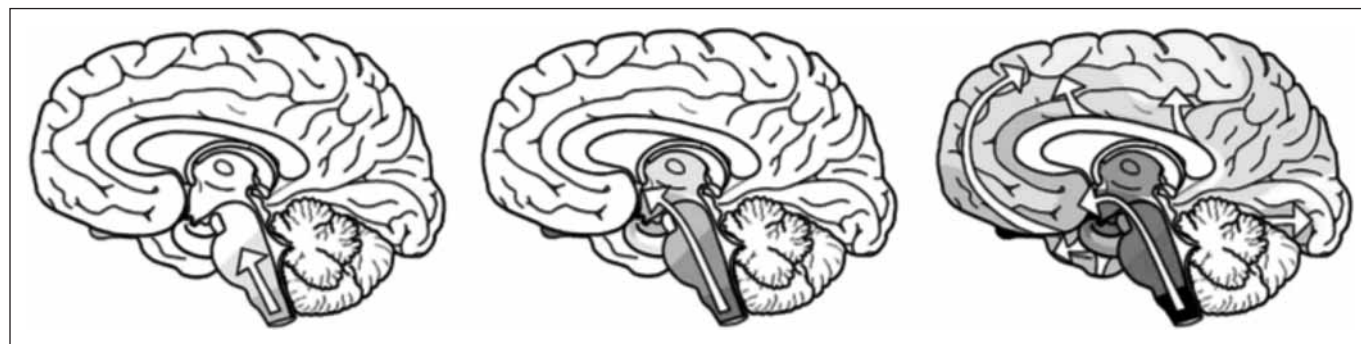


Рис. 1. Стадии морфологических изменений при БП (по Н. Braak и соавт. [5], с изменениями). Плотность штриховки соответствует степени выраженности нейродегенеративных изменений.

Стрелкой показано предположительное направление распространения процесса
 Fig. 1. Stages of morphological changes in PD (according to H. Braak et al. [5], with changes).
 The hatching density corresponds to the severity of neurodegenerative changes.
 The arrow shows the presumed direction of the spreading process

оценивалось по содержанию фосфорилированного серина в 129-м аминокислотном остатке (pSer129- α -syn). Через месяц после введения было обнаружено появление pSer129- α -syn в дорсальном ядре блуждающего нерва и голубом пятне. Через 3 мес этот маркер был выявлен в миндалине и компактной части черной субстанции, также его небольшое количество было обнаружено в гипоталамусе и префронтальной коре. Через 7 мес большое количество pSer129- α -syn присутствовало в ранее упомянутых регионах, а также в гиппокампе и полосатом теле; в то же время этот маркер появился в обонятельной луковице. Параллельно у мышей проявились клинические симптомы паркинсонизма. Для того чтобы убедиться, что распространение α -синуклеина происходило по блуждающему нерву, одной группе животных провели стволовую ваготомию и через 7 мес сравнили содержание pSer129- α -syn в трех группах: 1-я группа — мыши, которым ввели фибриллы α -синуклеина, 2-я группа — мыши, которым ввели фибриллы α -синуклеина и провели стволовую ваготомию, 3-я группа — мыши с изначальным отсутствием α -синуклеина. Было показано, что pSer129- α -syn присутствовал в компактной части черной субстанции только в 1-й группе подопытных. Таким образом было подтверждено, что молекулы «неправильного» α -синуклеина «заражают» здоровые белки, распространяясь по прионоподобному механизму [11].

Влияние микробиоты на восходящую нейродегенерацию

Понятие оси «кишечник — мозг» было предложено для того, чтобы обозначить наличие двусторонней связи между желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) и головным мозгом [1]. С одной стороны, состояние ЦНС влияет на моторику и чувствительность кишечника. Это было пока-

зано, например, у больных с синдромом раздраженного кишечника, демонстрирующих нарушение психологической регуляции наряду с явлениями констипации, диареи и выраженного болевого синдрома [12]. С другой стороны, накапливаются данные о влиянии состава кишечной микробиоты и кишечной стенки на состояние ЦНС; например, при болезни Крона наблюдается практически 6-кратное увеличение риска развития тревожного расстройства и депрессии [13].

Нейронная сеть в рамках функциональной структуры, посредством которой изменение деятельности кишечника оказывает влияние на ЦНС, имеет иерархическую четырехуровневую интегративную организацию. Первый уровень — это энтеральная нервная система (ЭНС), представленная нейронами межмышечного сплетения Ауэрбаха и подслизистого сплетения Мейсснера, а также энтеральными глиальными клетками. Локальные рефлексы находятся под контролем ЭНС через внутренние первичные афферентные нейроны. Второй уровень — превертебральные ганглии, модулирующие многие периферические висцеральные рефлекторные реакции. Третий уровень — автономная нервная система в спинном мозге [источник симпатической (Th_V–L_{II}) и крестцовой (S_{II}–IV) парасимпатической нервных систем] и ствол головного мозга с ядром одиночного пути и дорсальным ядром блуждающего нерва. Четвертый уровень включает высшие мозговые центры, среди которых важная роль в функционировании ЖКТ отводится лимбической системе, а также медиальной префронтальной коре, миндалевидному телу и гипоталамусу [14].

Точный механизм взаимодействия кишечной микробиоты с ЦНС до конца не выяснен, тем не менее полученные в экспериментах данные позволяют предположить, что оно реализуется по нескольким путям (рис. 2).

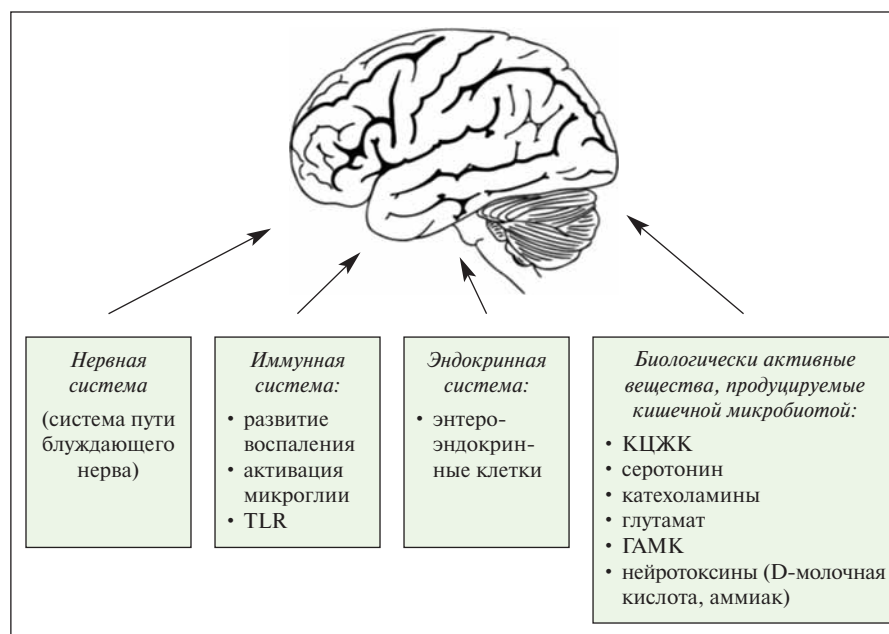


Рис. 2. Механизмы воздействия кишечной микробиоты на головной мозг.

TLR — Toll-подобные рецепторы; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты. ГАМК — гамма-аминомасляная кислота

Fig. 2. Mechanisms of influence of the intestinal microbiota on the brain

В опубликованном в 2012 г. исследовании была продемонстрирована агрегация α -синуклеина в тканях толстой кишки еще до появления моторных симптомов БП (за 2 года и 5 лет до первых моторных проявлений). Белок был найден в субстанция-Р-содержащих нейритах и перикарии подслизистого слоя толстой кишки. Подобного накопления α -синуклеина в контрольной группе обнаружено не было [15]. В другом исследовании накопление α -синуклеина в тканях толстой кишки было также обнаружено у пациентов с ранней стадией БП [16].

Блуждающий нерв, являясь частью оси «кишечник — мозг», играет важную роль в патогенезе БП. А. Ulusoy и соавт. [17] показали возможность распространения α -синуклеина по этому нерву как от периферии к ЦНС, так и в обратном направлении по прионоподобному механизму. Авторы пришли к выводу, что холинергические нейроны дорсального ядра блуждающего нерва и их эфферентные волокна являются ключевым

центром распространения α -синуклеина как в anterogradном, так и в retrogradном направлении.

Учитывая такую возможность, следует оценить, будет ли прерывание этого пути влиять на вероятность развития БП. Было проведено три исследования по изучению влияния ваготомии на риск развития БП у людей. Для этого из регистров было отобрано определенное количество пациентов с уже проведенной ваготомией [18]. E. Svensson и соавт. [19] выявили, что стволовая ваготомия в течение 5 лет после операции привела к статистически незначимому снижению риска развития БП, в то время как через 20 лет после операции эффект оказался значимым. В. Liu и соавт. [20] обнаружили, что после стволовой ваготомии через 5 лет у пациентов наблюдалось снижение риска развития БП по сравнению с теми, кто подвергался только ее селективной форме. Однако в другом исследовании [21] снижения риска БП после стволовой ваготомии обнаружено не было.

Воспалительные изменения в ЖКТ при БП ассоциированы с увеличением проницаемости толстой кишки, которое было обнаружено как в эксперименте на животных, так и у людей [22, 23]. С. Forsyth и соавт. [22] в 2011 г. сообщили о значительно повышенной проницаемости кишечника при БП, которая коррелирует с интенсивным окрашиванием *Escherichia coli* (вид бактерий семейства *Enterobacteriaceae*) и повышенным уровнем α -синуклеина и нитротирозина (маркер оксидативного стресса) в биоптате ткани кишечника. Ученые предположили, что возможным механизмом развития нейровоспаления может быть стимуляция эндотоксинами (липополисахаридом — ЛПС) ЭНС напрямую или через глиальные клетки. Это способствует развитию локального оксидативного стресса, приводящего, в свою очередь, к неправильному формированию нитей α -синуклеина, агрегации и последующему повреждению ЭНС у людей, генетически предрасположенных к БП. Согласно этой теории БП может развиваться у людей, нервные ткани которых оказываются более чувствительными к действию эндотоксинов. Так, например, было показано, что нейроны черной субстанции грызунов оказываются более уязвимыми, чем клетки гиппокампа или коры головного мозга, к ЛПС-индуцированной дегенерации *in vivo* и *in vitro*. Авторы объясняют это более высоким количеством активированной микроглии на единицу площади в компактной части черной субстанции по сравнению с другими областями мозга [24].

В другом исследовании на мышах с повышенной экспрессией α -синуклеина было получено подтверждение того, что кишечная микробиота играет важную роль в развитии моторного дефицита, микроглиальной активации и патологии α -синуклеина. Лечение антибиотиками улучшало состояние животных, в то время как микробная колонизация путем перорального введения кишечной микробиоты от пациентов с БП стерильным мышам способствовала развитию патологического процесса. Примечательно, что колонизация мышей с повышенной экспрессией α -синуклеина микробиотой пациентов с БП усиливала патологические изменения по сравнению с результатами трансплантации от здоровых доноров. Данные этого исследования позволяют предположить, что изменения микробиома являются фактором риска развития БП и у человека [25].

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) был предложен в качестве потенциальной причины моторных флуктуаций у пациентов с БП на фоне нарушения деятельности ЖКТ. СИБР обнаруживается у 25–67% больных БП, при этом показано, что успешная эрадикационная терапия приводит к изменению числа и степени выраженности моторных флуктуаций [26–31]. Модификацию течения БП при развитии СИБР авторы объясняют следующим образом. Повышенная кишечная проницаемость на фоне этого состояния может способствовать транслокации бактерий и эндотоксинов через кишечный барьер, вызывая локальный иммунный ответ и воспаление в стенке кишки. Также возможно повреждение слизистой оболочки кишечника, которое приведет к неэффективному всасыванию лекарств, конкуренции между мальабсорбированными аминокислотами и продуктами распада бактерий с леводопой за транспортную систему в тонкой кишке и метаболизму лекарств кишечными бактериями [28]. На модели стерильных животных было обнаружено, что состав кишечной микробиоты оказывает влияние на проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [32]. Y. Sui и соавт. [33] доказали, что двусторонний транспорт α -синуклеина в головной мозг и из него через ГЭБ возможен, и предположили, что ЛПС-индуцированное воспаление может увеличить поглощение α -синуклеина мозгом вследствие нарушения ГЭБ.

В некоторых исследованиях было показано, что провоспалительные агенты, такие как интерлейкин 1β (ИЛ 1β), ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, ИЛ13, фактор некроза опухоли α (ФНО α), эйкозаноиды, белки острой фазы, ассоциированные с хроническими заболеваниями ЖКТ (например, язвенный колит) и изменениями микробиоты кишечника, такими как СИБР и инфекция *Helicobacter pylori*, также играют важную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, включая БП [34–36].

На животной модели БП обнаружен дополнительный *микроглиальный путь* повреждения дофаминергических нейронов: периферически-индуцированное воспаление, характеризующееся наличием в сыворотке крови провоспалительных цитокинов, нарушает целостность ГЭБ и активирует микроглию, индуцирует воспаление головного мозга и гибель дофаминергических нейронов [37–39].

Микроглия распространена повсеместно в ЦНС взрослых, но ее распределение неравномерно. В головном мозге грызунов плотность микроглии варьирует от областей с низкой плотностью до зон с высокой, к которым относится черная субстанция [40]. Было показано, что хроническое системное воспаление с повышенной экспрессией ИЛ1 способствует усилению нейродегенерации и активации микроглии в черной субстанции. Активированная микроглия участвует в индукции нейровоспаления также за счет продукции провоспалительных цитокинов [41].

Инфицирование *H. pylori* индуцирует высвобождение большого количества ИЛ 1β , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, ИЛ13 и ФНО α , эйкозаноидов, белков острой фазы, которые связываются с рецепторами на афферентных волокнах блуждающего нерва; далее сигналы направляются в ядро одиночного пути и другие области ЦНС, что может привести к нарушению ГЭБ, активации микроглии и пагубному воздействию на нигростриарную дофаминергическую систему [42].

D. Devos и соавт. [43] обнаружили значительное повышение уровней провоспалительных цитокинов и глиальных маркеров в биоптатах кишечника у больных БП, однако не было выявлено корреляции с тяжестью заболевания, гастроинтестинальными симптомами или кумулятивной пожизненной дозой леводопы.

При этом кишечный дисбиоз через иммунные механизмы и активацию микроглии может усилить воспалительную реакцию на церебральные амилоиды, такие как α -синуклеин, которые образуются в процессе возрастных изменений. D. Trudler и соавт. [44] в своей работе показали, что церебральный амилоид может имитировать вирусную или бактериальную инфекцию, приводящую к активации глиальных клеток через Toll-подобные рецепторы (TLR). В частности, было описано, что нейровоспаление при БП ассоциировано с повышением активности TLR 2-го типа (TLR2) и активацией микроглии. TLR2, играющие важную роль в регуляции целостности кишечного барьера, активируют микроглиальные клетки в ЦНС [45].

R. Friedland [46] предложил концепцию молекулярной мимикрии с участием кишечной микробиоты в развитии нейродегенерации. Согласно ей бактериальные белки могут вызывать перекрестное нарушение конформации внутриклеточных белков, воспаление и оксидативный стресс, что ускоряет развитие БП, болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных расстройств. В рамках этой модели авторы предполагают, что аутоантитела к дофаминергическим нейронам, обнаруженные в цереброспинальной жидкости или крови пациентов с БП, могут быть проявлением молекулярной мимикрии *H. pylori* [47].

Еще одним объяснением зарождения нейродегенерации в кишечнике являются обнаруженные нейроноподобные свойства *энтерозндокринных клеток* (ЭЭК) ЖКТ. ЭЭК расположены в слизистой оболочке кишечника, своим апикальным концом они открываются в просвет кишечника, а их базальная часть находится рядом с кишечными нервами и содержит различные секреторные гранулы. Эти нейроноподобные свойства ЭЭК обеспечиваются наличием рецепторов нейротрофинов, пре- и постсинаптических белков и нейропопов — цитоплазматических аксоноподобных отростков, содержащих нейрофиламенты. Было выявлено, что нейропопы обеспечивают прямую связь между ЭЭК и нейронами, иннервирующими тонкий и толстый кишечник [48]. Таким образом, ЭЭК могут получать стимулы из просвета кишечника, реагировать на них и отправлять сигналы нервам кишечника и, в конечном счете, головному мозгу через высвобождение гормонов и нейротрансмиттеров. ЭЭК могут также быть порталом для проникновения патогенов в нервную систему [49].

Помимо этого, ЭЭК могут подвергаться болезням, характерным для клеток нервной системы, за счет нейроноподобных свойств и выявленной способности ЭЭК к экспрессии α -синуклеина. В силу своего расположения ЭЭК могут подвергаться воздействию бактерий, патогенов или токсинов, которое может вызвать отложение α -синуклеина. Если α -синуклеин накопится в ЭЭК, то его передача в α -синуклеинсодержащие энтеральные нейроны может быть первым шагом в развитии БП по прионоподобному механизму [50].

Биологически активные вещества, продуцируемые самими бактериями, также способны оказывать непосредственное влияние на нейроны головного мозга. К ним отно-

сятся короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), серотонин, катехоламины, глутамат и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) [51].

В исследовании M. Unger и соавт. [52] было выявлено значительное уменьшение концентрации КЦЖК — ацетата, пропионата и бутирата — в анализах кала у пациентов с БП по сравнению с контрольной группой. КЦЖК — один из основных продуктов метаболизма некоторых бактерий кишечника. Основным местом их действия является кишечник, однако они также всасываются в кровь и оказывают воздействие на другие органы, включая мозг [53]. Бутират обладает противовоспалительными свойствами, которые, как полагают, обусловлены эпигенетическим механизмом или активацией специфических рецепторов КЦЖК, следствием которой является подавление локального воспаления и уменьшение проницаемости кишечного барьера [54, 55]. Уменьшение количества бактерий, продуцирующих КЦЖК бутират, может привести к негативным последствиям со стороны толстой кишки, включая действие на целостность эпителиального барьера кишечника и иммунную функцию [56, 57]. КЦЖК также могут оказывать прямое активирующее воздействие на афферентные волокна блуждающего нерва [58].

Серотонин, вырабатываемый кишечной микрофлорой, регулирует различные физиологические процессы на периферии и, несмотря на то что его молекула не проходит через ГЭБ, может влиять на центральные нейросети, вмешиваясь в активность блуждающего нерва и влияя на проницаемость ГЭБ [59].

Помимо этого, некоторые бактерии способны продуцировать нейротоксины (D-молочная кислота, аммиак), которые оказывают влияние на ЦНС либо через системное кровообращение, либо через стимуляцию афферентных нервных волокон, в итоге способствуя повреждению нейронов [51]. Например, в отношении *H. pylori* показано, что эта бактерия способна индуцировать нейродегенерацию через множественные апоптотические пути, митохондриальный путь или через продукцию оксида азота — мощного нейротоксина, который может способствовать апоптотическому пути гибели нейронов [60].

Заключение

Данные, подтверждающие влияние изменений функции нижних отделов ЖКТ на развитие БП, привлекают внимание исследователей в связи с возможностью в ранние сроки выявить характерные для этого заболевания нарушения и, что еще более важно, путем изменения состава кишечной микробиоты затормозить его развитие. Для этого потребуются сначала определить характерные и имеющие патогенетическое значение для развития БП микробные ассоциации. Затем необходимо будет оценить возможности различных воздействий, направленных на модуляцию микробиоты (использование пробиотиков, пребиотиков, фекальная трансплантация микробиоты и т. д.) в экспериментальных и реальных условиях. Использование агентов, препятствующих нейродегенерации путем изменения кишечной микробиоты, представляется физиологически оправданным и доступным для широких слоев населения, поскольку они присутствуют в составе ежедневных пищевых продуктов, таких как кисломолочные продукты, продукты с высоким содержанием клетчатки, кофеинсодержащие напитки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nair AT, Ramachandran V, Joghee NM, et al. Gut Microbiota Dysfunction as Reliable Non-invasive Early Diagnostic Biomarkers in the Pathophysiology of Parkinson's Disease: A Critical Review. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018 Jan 30;24(1):30-42. doi: 10.5056/jnm17105
2. Sulzer D. Multiple hit hypotheses for dopamine neuron loss in Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 2007 May;30(5):244-50. doi: 10.1016/j.tins.2007.03.009. Epub 2007 Apr 5.
3. O'Callaghan C, Lewis SJG. Cognition in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:557-83. doi: 10.1016/bs.irm.2017.05.002. Epub 2017 Jun 16.
4. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord.* 2015 Feb;30(2):229-37. doi: 10.1002/mds.26077. Epub 2014 Dec 1.
5. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm (Vienna).* 2003 May;110(5):517-36. doi: 10.1007/s00702-002-0808-2
6. Гапонов ДО, Пригодина ЕВ, Грудина ТВ, Доросевич АЕ. Современный взгляд на патогенетические механизмы прогрессирования болезни Паркинсона. *Русский медицинский журнал.* 2018;12(1):66-72. [Gaponov DO, Prigodina EV, Grudina TV, Dorosovich AE. Modern view on the pathogenetic mechanisms of Parkinson's disease progression. *RMJ.* 2018;12(1):66-72 (In Russ.).]
7. Hansen C, Angot E, Bergstrom AL, et al. α -Synuclein propagates from mouse brain to grafted dopaminergic neurons and seeds aggregation in cultured human cells. *J Clin Invest.* 2011 Feb;121(2):715-25. doi: 10.1172/JCI43366. Epub 2011 Jan 18.
8. Brundin P, Li JY, Holton JL, et al. Research in motion: the enigma of Parkinson's disease pathology spread. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Oct;9(10):741-5. doi: 10.1038/nrn2477. Epub 2008 Sep 4.
9. Goedert M, Falcon B, Clavaguera F, Tolnay M. Prion-like mechanisms in the pathogenesis of tauopathies and synucleinopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014 Nov;14(11):495. doi: 10.1007/s11910-014-0495-z
10. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett.* 2006 Mar 20;396(1):67-72. doi: 10.1016/j.neulet.2005.11.012. Epub 2005 Dec 5.
11. Kim S, Kwon SH, Kam TI, et al. Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron.* 2019 Aug 21;103(4):627-41.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2019.05.035. Epub 2019 Jun 26.
12. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 21;20(39):14105-25. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14105
13. Gracie DJ, Guthrie EA, Hamlin PJ, Ford AC. Bi-directionality of Brain-Gut Interactions in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2018 May;154(6):1635-46.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.027. Epub 2018 Jan 31.
14. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol.* 2015 Oct 7;21(37):10609-20. doi: 10.3748/wjg.v21.i37.10609
15. Shannon KM, Keshavarzian A, Dodiya HB, et al. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases. *Mov Disord.* 2012 May;27(6):716-9. doi: 10.1002/mds.25020. Epub 2012 May 1.
16. Shannon KM, Keshavarzian A, Mutlu E, et al. Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012 May;27(6):709-15. doi: 10.1002/mds.23838. Epub 2011 Jul 15.
17. Ulusoy A, Phillips RJ, Helwig M, et al. Brain-to-stomach transfer of α -synuclein via vagal preganglionic projections. *Acta Neuropathol.* 2017 Mar;133(3):381-93. doi: 10.1007/s00401-016-1661-y. Epub 2016 Dec 23.
18. Breen DP, Halliday GM, Lang AE. Gut-brain axis and the spread of α -synuclein pathology: vagal highway or dead end? *Mov Disord.* 2019 Mar;34(3):307-16. doi: 10.1002/mds.27556. Epub 2019 Jan 17.
19. Svensson E, Horvath-Puho E, Thomsen RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2015 Oct;78(4):522-9. doi: 10.1002/ana.24448. Epub 2015 Jul 17.
20. Liu B, Fang F, Pedersen NL, et al. Vagotomy and Parkinson disease: a Swedish register-based matched-cohort study. *Neurology.* 2017 May 23;88(21):1996-2002. doi: 10.1212/WNL.0000000000003961. Epub 2017 Apr 26.
21. Tynes OB, Kenborg L, Herlofson K, et al. Does vagotomy reduce the risk of Parkinson's disease? *Ann Neurol.* 2015 Dec;78(6):1011-2. doi: 10.1002/ana.24531. Epub 2015 Nov 14.
22. Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH, et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One.* 2011;6(12):e28032. doi: 10.1371/journal.pone.0028032. Epub 2011 Dec 1.
23. Kelly LP, Carvey PM, Keshavarzian A, et al. Progression of intestinal permeability changes and alpha-synuclein expression in a mouse model of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014 Jul;29(8):999-1009. doi: 10.1002/mds.25736. Epub 2013 Nov 4.
24. Kim WG, Mohnhey RP, Wilson B, et al. Regional difference in susceptibility to lipopolysaccharide-induced neurotoxicity in the rat brain: role of microglia. *J Neurosci.* 2000 Aug 15;20(16):6309-16. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-16-06309.2000
25. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell.* 2016 Dec 1;167(6):1469-80.e12. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.018
26. DiBaise JK, Crowell MD, Driver-Dunckley E, et al. Weight Loss in Parkinson's Disease: No Evidence for Role of Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(4):571-81. doi: 10.3233/JPD-181386
27. Fasano A, Bove F, Gabrielli M, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013 Aug;28(9):1241-9. doi: 10.1002/mds.25522. Epub 2013 May 27.
28. Tan AH, Mahadeva S, Thalha AM, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 May;20(5):535-40. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.02.019. Epub 2014 Mar 2.
29. Gabrielli M, Bonazzi P, Scarpellini E, et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Apr;26(5):889-92. doi: 10.1002/mds.23566. Epub 2011 Feb 1.
30. Dobbs RJ, Charlett A, Dobbs SM, et al. Leukocyte-subset counts in idiopathic parkinsonism provide clues to a pathogenic pathway involving small intestinal bacterial overgrowth: A surveillance study. *Gut Pathogens.* 2012 Oct 19;4(1):12. doi: 10.1186/1757-4749-4-12
31. Niu XL, Liu L, Song ZX, et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in Chinese patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2016 Dec;123(12):1381-6. doi: 10.1007/s00702-016-1612-8. Epub 2016 Sep 2.
32. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med.* 2014 Nov 19;6(263):263ra158. doi: 10.1126/scitranslmed.3009759
33. Sui YT, Bullock KM, Erickson MA, et al. Alpha synuclein is transported into and out of the brain by the blood-brain barrier. *Peptides.* 2014 Dec;62:197-202. doi: 10.1016/j.peptides.2014.09.018. Epub 2014 Sep 30.
34. Villaran RF, Espinosa-Oliva AM, Sarmiento M, et al. Ulcerative colitis exacerbates lipopolysaccharide-induced damage to the nigral dopaminergic system: potential risk factor in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2010 Sep;114(6):1687-700. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06879.x. Epub 2010 Aug 19.

35. Dobbs RJ, Dobbs SM, Weller C, et al. Helicobacter hypothesis for idiopathic parkinsonism: before and beyond. *Helicobacter*. 2008 Oct;13(5):309-22. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00622.x
36. Charlett A, Dobbs RJ, Dobbs SM, et al. Blood profile holds clues to role of infection in a premonitory state for idiopathic parkinsonism and of gastrointestinal infection in established disease. *Gut Pathogens*. 2009 Nov 26;1(1):20. doi: 10.1186/1757-4749-1-20
37. Bodea LG, Wang Y, Linnartz-Gerlach B, et al. Neurodegeneration by activation of the microglial complement-phagosome pathway. *J Neurosci*. 2014 Jun 18;34(25):8546-56. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5002-13.2014
38. Alvarez-Arellano L, Maldonado-Bernal C. Helicobacter pylori and neurological diseases: Married by the laws of inflammation. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014 Nov 15;5(4):400-4. doi: 10.4291/wjgp.v5.i4.400
39. Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci*. 2007 Jan;8(1):57-69. doi: 10.1038/nrn2038
40. Lawson LJ, Perry VH, Dri P, Gordon S. Heterogeneity in the distribution and morphology of microglia in the normal adult mouse brain. *Neuroscience*. 1990;39(1):151-70. doi: 10.1016/0306-4522(90)90229-w
41. Pott Godoy MC, Tarelli R, Ferrari CC, et al. Central and systemic IL-1 exacerbates neurodegeneration and motor symptoms in a model of Parkinson's disease. *Brain*. 2008 Jul;131(Pt 7):1880-94. doi: 10.1093/brain/awn101. Epub 2008 May 26.
42. Perry VH, Teeling J. Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration. *Semin Immunopathol*. 2013 Sep;35(5):601-12. doi: 10.1007/s00281-013-0382-8. Epub 2013 Jun 4.
43. Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, et al. Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2013 Feb;50:42-8. doi: 10.1016/j.nbd.2012.09.007. Epub 2012 Sep 24.
44. Trudler D, Farfara D, Frenkel D. Toll-like receptors expression and signaling in glia cells in neuro-amyloidogenic diseases: towards future therapeutic application. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:497987. doi: 10.1155/2010/497987. Epub 2010 Jul 25.
45. Beeraud D, Maguire-Zeiss KA. Misfolded α -synuclein and Toll-like receptors: therapeutic targets for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan;18 Suppl 1(0 1):S17-20. doi: 10.1016/S1353-8020(11)70008-6
46. Friedland RP. Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis*. 2015;45(2):349-62. doi: 10.3233/JAD-142841
47. Appelmek BJ, Negrini R, Moran AP, Kuipers EJ. Molecular mimicry between Helicobacter pylori and the host. *Trends Microbiol*. 1997 Feb;5(2):70-3. doi: 10.1016/S0966-842X(96)10084-6
48. Bohorquez DV, Shahid RA, Erdmann A, et al. Neuroepithelial circuit formed by innervation of sensory enteroendocrine cells. *J Clin Invest*. 2015 Feb;125(2):782-6. doi: 10.1172/JCI178361. Epub 2015 Jan 2.
49. Liddle RA. Parkinson's disease from the gut. *Brain Res*. 2018 Aug 15;1693(Pt B):201-6. doi: 10.1016/j.brainres.2018.01.010. Epub 2018 Jan 31.
50. Chandra R, Hiniker A, Kuo YM, et al. α -Synuclein in gut endocrine cells and its implications for Parkinson's disease. *JCI Insight*. 2017 Jun 15;2(12):e92295. doi: 10.1172/jci.insight.92295
51. Caputi V, Giron MC. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1689.
52. Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Nov;32:66-72. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.08.019. Epub 2016 Aug 26.
53. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012 Oct;13(10):701-12. doi: 10.1038/nrn3346. Epub 2012 Sep 12.
54. Ganapathy V, Thangaraju M, Prasad PD, et al. Transporters and receptors for short-chain fatty acids as the molecular link between colonic bacteria and the host. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Dec;13(6):869-74. doi: 10.1016/j.coph.2013.08.006. Epub 2013 Aug 23.
55. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity*. 2014 Jan 16;40(1):128-39. doi: 10.1016/j.immuni.2013.12.007. Epub 2014 Jan 9.
56. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jan 15;27(2):104-19. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x. Epub 2007 Oct 25.
57. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, et al. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2011 Mar 28;17(12):1519-28. doi: 10.3748/wjg.v17.i12.1519
58. Lal S, Kirkup AJ, Brunsden AM, et al. Vagal afferent responses to fatty acids of different chain length in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001 Oct;281(4):G907-15. doi: 10.1152/ajpgi.2001.281.4.G907
59. Alam R, Abdolmaleky HM, Zhou JR. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017 Sep;174(6):651-60. doi: 10.1002/ajmg.b.32567. Epub 2017 Jul 10.
60. Kountouras J, Zavos C, Polyzos SA, et al. Helicobacter pylori infection and Parkinson's disease: apoptosis as an underlying common contributor. *Eur J Neurol*. 2012 Jun;19(6):e56. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03695.x

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.09.2022/23.01.2023/25.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Брисякян Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-2645-5842>

Полужктова Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Полужктов М.Г. <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>