

DOI 10.11603/1681-2786.2023.4.14434
УДК 616.34-008.87-02:616.858

О. О. КУЛЯНДА, Р. І. ЗАРЕМБА, О. С. БІЛОВУС, О. В. ДЕНЕФІЛЬ, Є. Б. ДМУХАЛЬСЬКА

ВПЛИВ КИШКОВОЇ МІКРОБІОТИ НА РОЗВИТОК І ПЕРЕБІГ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
м. Тернопіль, Україна

Мета: оцінити вплив дисбіозу на розвиток, тяжкість перебігу хвороби Паркінсона.

Матеріали і методи. Проведено порівняльний і системний аналіз літературних джерел із бази PubMed, які стосуються значення кишкової мікробіоти у патогенезі хвороби Паркінсона.

Результати. Однією із патогенетичних ланок виникнення хвороби Паркінсона (ХП) є дисбіоз кишкової мікрофлори зі зменшенням різноманітності мікроорганізмів та змінами у метаболізмі кишкової мікробіоти; пошкодження слизової оболонки кишечника та збільшення її проникності; активація імунної відповіді з наслідками системного та нейрогенного запалення; порушення механізмів передачі сигналів між кишечником і мозком, включаючи нервові, ендокринні та метаболічні шляхи. Специфічні зміни у складі та метаболічній активності кишкової мікробіоти можуть бути використані як біомаркери або додаткові критерії для профілактики хвороби Паркінсона. Лікувальні методи, спрямовані на корекцію складу та метаболічної активності кишкової мікробіоти, такі як фекальна трансплантація, застосування психобіотиків та нейроактивних похідних пробіотичних бактерій, приносять позитивні результати.

Висновки. Дослідження механізмів впливу мікроорганізмів та їхніх продуктів на функціональну активність центральної нервової системи вимагають подальшого розвитку. Важливо розглядати кишковий мікробіом як ключовий об'єкт у діагностиці та терапії нервово-психічних розладів і захворювань. Підхід, спрямований на корекцію складу та функціональної активності кишкової мікробіоти, є перспективною стратегією для підвищення ефективності лікування психоневрологічних патологій. Використання мікробіомного підходу дозволяє раніше виявляти ці захворювання та передбачати їхній перебіг.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кишкова мікробіота; хвороба Паркінсона; дисбіоз.

Хвороба Паркінсона (ХП) – це хронічне нейродегенеративне захворювання, яке впливає на рухову систему та інші аспекти здоров'я. Головні ознаки хвороби включають втрату нейронів, що виробляють дофамін у мозку, що призводить до рухових пошкоджень та немоторних розладів. Важливо враховувати, що немоторні та моторні симптоми можуть посилювати один одного, що поглиблює тяжкість хвороби Паркінсона, тим самим спричиняючи погіршення якості життя та психічного стану пацієнтів.

Мета роботи: оцінити вплив дисбіозу на розвиток, тяжкість перебігу хвороби Паркінсона.

Матеріали і методи. Проведено порівняльний і системний аналіз літературних джерел із бази PubMed, які стосуються значення кишкової мікробіоти у патогенезі хвороби Паркінсона.

Результати дослідження та їх обговорення. Основні ознаки та симптоми хвороби Паркінсона:

- Тремор у спокої – дрібно-розмахистий ритмічний тремор, який збільшується при хвилюванні та зникає на тлі рухів та уві сні.
- Акінезія: уповільненість рухів та знижена здатність до ініціювання рухів. Кроки короткі, уривчасті, хворий човгає, характерними є симптом прилиплих ніг та тупцювання на місці.

- Ригідність: збільшена напруга м'язів, яка може призвести до болю та обмеженого руху. Характерна поза прохача.
- Постуральна нестійкість: пацієнти можуть втрачати рівновагу та легко падати.
- Розлади мовлення: збільшена трудність у вимовлянні слів, брадилалія. Мова є тихою, монотонною, нерозбірливою та затухаючою.
- Зміни на рівні мислення та пам'яті: порушення когнітивних функцій може статися в подальших стадіях хвороби. Характерними є брадифренія, акаїрія.
- Депресія та інші психічні симптоми: хворі часто відчують симптоми депресії, тривожності та інших психічних проблем. Хворі нагадують воскових ляльок, у них маскоподібне амімічне обличчя.
- Інші симптоми: спричинені ХП можуть включати немоторні симптоми шлунково-кишкової та сечовивідної дисфункції, зміни апетиту, сну, закрепи, смакові або нервові порушення, а також проблеми з мовленням і зором.

Основні ознаки хвороби Паркінсона:

- 1) процес агрегації білка α -синуклеїну та утворення тілець Леві в дофамінергічних ней-

ронах компактної частини чорної субстанції (SNpc), ділянках стовбура мозку й ентеральній системі [14];

2) пріоноподібне транснейрональне поширення [14];

3) прогресуюча втрата дофамінергічних нейронів [14].

Процес агрегації α -синуклеїну має складну структуру з численними етапами. В природних умовах α -синуклеїн – розчинний немономерний та розгорнутий білок, що згортається з утворенням пластинчастих структур. Неправильне згортання зумовлене такими факторами, як: токсини навколишнього середовища, окиснювальний стрес та генетичні мутації. β -пластинчасті структури, що мають неправильну конфігурацію, самоорганізуються в олігомери, протофібрили, нерозчинні зрілі фібрили, що накопичуються в тільцях Леві (LB) та нейритах Леві (LN) у дофамінергічних структурах головного мозку, особливо у чорній субстанції, та спричиняють поступову дегенерацію нейронів.

Поява гастроінтестинальних симптомів за багато років до виявлення моторних неврологічних порушень і поява патоморфологічних ознак захворювання (LB та α -синуклеїну) у нейронах кишечника задовго до появи в нейронах мозку привели до формулювання гіпотези, що хвороба Паркінсона починається в кишечнику і поширюється до головного мозку. Два ключових елементи в дослідженні хвороби Паркінсона: мікробна популяція високої щільності нюхової цибулини та кишечника і відкладення неправильно згорнутого α -синуклеїну з високою щільністю в цих двох ділянках [14].

Патогенез ХП. Кишкові бактерії можуть активувати імунну систему через дефектний кишковий бар'єр, тим самим спричиняючи системну запальну реакцію, яка, у свою чергу, порушує гематоенцефалічний бар'єр і сприяє нейрозапаленню та, зрештою, нервовому пошкодженню та дегенерації. Запалення кишечника, викликане бактеріальними патобіонтами, також може сприяти ініціації неправильного згортання α -синуклеїну, і подальша патологія α -синуклеїну поширюється ретроградним чином до мозку через блукаючий нерв. Дослідження модельних мишей із хворобою Паркінсона підтвердило, що кишкова мікробіота сприяє моторному дефіциту та нейрозапаленню. Подальші дослідження виявили характерні зміни в кишковій мікробіоті, пов'язані з прогресуванням хвороби, що підтверджує гіпотезу про те, що хвороба Паркінсона розвивається та загострюється через змінену взаємодію між кишковими мікробами та імунною системою слизової оболонки [8].

У дослідженні, опублікованому в журналі Movement Disorders, було проаналізовано кишкові бактерії 197 осіб, які мали високий ризик розвитку хвороби Паркінсона через генетичну мутацію. Дослідники виявили, що в тих, хто страждає від хвороби Паркінсона, склад кишкових бактерій відрізнявся від тих, у кого її не було [16]. Крім того, наявність ХП у родича першого

ступеня спорідненості підвищує ризик розвитку хвороби у 2-3 рази.

Кишечник має спільне філогенетичне походження із ЦНС і тісно взаємодіє з нею за допомогою блукаючих нервів і нейротрансмітерів (кишечник продукує близько 90 % усього серотоніну в організмі людини, а його власний «мозок» має понад 100 млн нервових клітин) [2]. Отже, Браак висунув теорію, що захворювання Паркінсона виникає в результаті вторгнення патогену, який переміщується через носові та кишкові шляхи і спричиняє агрегацію α -синуклеїну після взаємодії білка із мікробними продуктами з кишечника. Утворений конгломерат поширюється до головного мозку через нюхові цибулини та блукаючий нерв. Тобто, згідно з теорією Браака, патологічне формування α -синуклеїну починається у нюховій цибулині та стовбурі мозку, а потім поширюється на кортикальні ділянки [4]. Тільця Леві виявляють у нейронах, що експресують вазоактивний інтестинальний поліпептид (VIP) в ентеральній нервовій системі.

Порушення балансу в кишечнику, що виникає внаслідок надмірного росту бактерій у тонкій кишці та підвищеної кишкової проникності, може призвести до надмірної активації вродженої імунної системи та спровокувати системне запалення. Одночасно активація кишкових нейронів і гліальних клітин може сприяти ініціації неправильного згортання α -синуклеїну. Крім того, бактеріальні білки, які перехресно реагують з антигенами людини, можуть порушити адаптивну імунну систему. Глибше розуміння взаємодій осі мозок – кишечник – мікробіота має суттєве значення для вивчення патофізіології хвороби Паркінсона, а також для можливості провести ранню діагностику з фокусом на периферичних біомаркерах в ентеральній нервовій системі. Нові терапевтичні стратегії, спрямовані на модифікацію складу кишкової мікробіоти та підвищення цілісності кишкового епітеліального бар'єра у пацієнтів із ХП, можуть вплинути на початковий етап нейродегенерації при цій хворобі [3].

Аргументи, які вказують на те, що аномальне накопичення α -синуклеїнових фібрил розпочинається у кишечнику та поширюється до середнього мозку:

1. Патологоанатомічні дослідження свідчать, що утворення тілець Леві відбувається у стовбурі мозку і поширюється від дорсального ядра блукаючого нерва до чорної субстанції (SN) у середньому мозку.

2. Перші симптоми: закрепи, розлади поведінки, депресія, підвищена сонливість, забудькуватість, зниження нюху, підвищення слино- та потовиділення, втрата маси тіла та еректильна дисфункція, виникають за 10–15 років до моторних розладів та пояснюються формуванням та поширенням тілець Леві від блукаючого ядра до блакитної плями та ретикулярної формації.

3. Біопсія товстої кишки показує аномальне накопичення α -синуклеїнових фібрил у підслизовому нервовому сплетенні при ХП.

4. Схожість α -синуклеїнових фібрил із пріонами підкреслює їх спільну природу.

5. Ваготомія, проведена понад 30 років тому при лікуванні виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, призвела до зниження частоти ХП на 50 %.

6. Запальні захворювання кишечника, зокрема виразковий коліт і хвороба Крона, збільшують ризик ХП від 22 до 25 %.

7. Апендектомія знижує частоту ХП на 19 % [11].

Мікробіота у пацієнтів із ХП

Нові дослідження фінських науковців на нематодах підтвердили теорію про важливу роль кишкової бактерії *Desulfovibrio* у розвитку ХП. Під впливом цих мікробів, отриманих від пацієнтів, у нейронах піддослідних тварин накопичувалося суттєво більше патологічного білка, ніж під впливом бактерій від здорових людей або кишкової палички. Кілька останніх досліджень показали, що ступінь тяжкості хвороби корелює із кількістю у кишечнику пацієнтів бактерій *Desulfovibrio*, що виділяють сірководень як кінцевий продукт життєдіяльності. У нематод, яких годували бактеріями *Desulfovibrio* від пацієнтів із хворобою Паркінсона, кількість α -синуклеїну була приблизно у шість разів більшою, ніж у нематод, які живилися *Desulfovibrio* від здорових людей. Крім того, рівень білка у них був втричі вищим, ніж у тварин, яких годували кишковими паличками. Мікроби від пацієнтів також негативно вплинули на виживаність: лише близько 75 відсотків тварин дожили до четвертого дня, тоді як у групі нематод, що отримували *Desulfovibrio* від здорових людей, вижило близько 88 %, а в групі кишкових паличок – понад 90 % [11].

Склад мікробіоти кишечника пацієнтів із ХП відрізняється від групи контролю значним збільшенням кількості бактерій із прозапальними властивостями, котрі тісно пов'язані із порушенням кишкового бар'єра або імунною дисфункцією (*H. pylori*, представники родин *Enterobacteriaceae*, *Akkermansia*, *Christensenellaceae*, *Verrucomicrobiaceae*, *Tissierellaceae* тощо) [13].

Серед осіб із нейродегенеративними захворюваннями відзначалося виражене збільшення кількості бактерій із родів *Lactobacillus*, *Akkermansia* та *Bifidobacterium*, які сприяють утворенню метану та розпаду слизу, а також помітне зменшення кількості бактерій сімейства *Lachnospiraceae* та роду *Faecalibacterium* – обидва з яких виробляють важливі жирні кислоти, такі як бутират. Бутират і подібні жирні кислоти використовуються клітинами кишечника для підтримки кишкового бар'єра і регулювання взаємодії між кишечником, нервовою системою та мозком [15].

Коменсальні бактерії *Prevotella* беруть активну участь у виробництві муцину в слизовій оболонці кишечника та в генерації нейроактивних коротколанцюгових жирних кислот шляхом ферментації клітковини [12]. Таким чином, зменшена кількість *Prevotella* може призвести до зниження синтезу

муцину та збільшення кишкової проникності, що викличе інтенсивніший локальний та системний вплив бактеріальних антигенів й ендотоксинів. Це, у свою чергу, призведе до надмірної експресії α -синуклеїну і сприятиме його неправильному згортанню в ентральній нервовій системі шлунково-кишкового тракту та його поширенню до ЦНС через блукаючий нерв за пріонним механізмом [1].

Виявлено, що конкретні мікроорганізми, пов'язані з кишечником, такі як *Aquabacterium*, *Peptococcus* і *Sphingomonas*, мають взаємозв'язок із розвитком рухових ускладнень при ХП. Структура мікробіоти також може відрізнятися у пацієнтів із ХП, котрі мають домінуючий тремор і у котрих його немає. У пацієнтів із домінуючим тремором виявлено підвищену кількість бактерій *Roseburia*, *Flavobacterium*, *Bacteroidia*, *Propionibacterium* та *Alcaligenaceae*, тоді як у тих, хто має ХП без тремору, *Leptotrichia*, *Clostridium*, *Verrucomicrobia* та *Akkermansia* представлені у більшій кількості. Зменшення кількості сімейства *Ruminococcaceae* було відмічено у пацієнтів з ХП із тремором. Були також виявлені бактерії, пов'язані з іншими руховими проблемами. *Lactobacillaceae* та *Enterobacteriaceae* пов'язані з постуральною нестабільністю та порушенням ходи при ХП, але також спостерігається зниження представленості *Lachnospiraceae*. *Prevotella* є ще одним багатопрофільним бактеріальним маркером, який був широко вивчений у зв'язку з клінічними фенотипами ХП, а також прогресуванням захворювання. Декілька досліджень показали зменшення надлишку *Prevotella* у пацієнтів із ХП із постуральною нестабільністю та труднощами ходи порівняно з контрольною групою [9].

Мікробіота та немоторні симптоми. Продромальні немоторні ознаки, такі як аносмія, депресія, розлади сну та закреп, спостерігаються у зв'язку із змінами кишкової мікробіоти. Дослідження вказують, що зменшення кількості *Bifidobacterium* пов'язане з депресією, тоді як збільшення кількості *Lactobacilli* та зменшення кількості *Lachnospiraceae* спричиняють інтелектуальні та психічні порушення. Вважається, що закреп є одним із найпоширеніших симптомів, пов'язаних із порушенням роботи шлунково-кишкового тракту, який є приблизно у 60 % пацієнтів із ХП [6]. Дослідження вказують на те, що дисбіоз може сприяти дисфункції шлунково-кишкового тракту та появі закрепу на ранній стадії патогенезу хвороби ХП через збільшення бактерій роду *Lactobacillaceae* [11], *Verrucomicrobiaceae*, *Bradyrhizobiaceae*, *Bifidobacterium* [13] та *Akkermansia* [12, 13]. Кількість бактерії *Akkermansia* пов'язана з повільним часом проходження [13], консистенцією випорожнення [12], тяжкістю закрепу [15].

Порушення шлунково-кишкового тракту, такі як порушення слиновиділення, відчуття нудоти, дисфагія, порушення спорожнення шлунка, закрепи та дисфункція дефекації, є частими у

пацієнтів із ХП [13]. Ці аномалії шлунково-кишкового тракту є поширеним немоторним симптомом ХП і можуть передувати появі моторних симптомів на кілька років, значно збільшуючи потребу в медичній допомозі та погіршуючи якість життя пацієнтів із ХП [1, 12, 15]. Висока поширеність (приблизно 80 %) і ранній початок цих симптомів із боку шлунково-кишкового тракту при ХП, безсумнівно, викликають питання про роль шлунково-кишкового тракту в патогенезі цього захворювання. Велике популяційне дослідження, в якому взяли участь понад 6000 пацієнтів без ХП, показало, що пацієнти, які мали менше одного акту дефекації на день, мали вчетверо більший ризик розв'язку ХП у майбутньому. Дослідження матеріалу після автопсії 245 осіб із закрепами без клінічних ознак ХП і деменції виявило велику кількість випадкових утворень – тілець Леві (агрегати α -синуклеїну) у чорній субстанції, що може свідчити про можливий зв'язок між затримкою проходження їжі по шлунково-кишковому тракту та ХП [15].

Аналіз вмісту метаболітів у фекаліях при ХП показав порушення обміну кількох амінокислот, таких як фенілаланін, лейцин та ізолейцин. Крім того, виявляється підвищений рівень фенілаланіну у крові хворих на ХП. Інші дослідження показали, що бактерії, що ферментують амінокислоти, можуть змінювати концентрацію амінокислот у шлунково-кишковому тракту і що змінені рівні амінокислот можуть відображати зміни в енергетичному метаболізмі. Слід зазначити, що серед хворих на ХП виявлено значне зниження похідного глутамінової кислоти піроглутамінової кислоти, яка має ключовий внесок у патогенез цього захворювання. Зниження рівня піроглутамінової кислоти призводить до збільшення окиснювального стресу та прогресування хвороби [1]. Слід також зауважити, що глутатіон, який є потужним антиоксидантом, здатний нейтралізувати нейротоксини та запобігати ХП. Однак у відповідь на індуковану глутаматом ексайтотоксичність (збуджувальну токсичність) внаслідок активації кальцій-залежних механізмів гліальні клітини втрачають здатність повторно захоплювати глутатіон, що призводить до поширення системного запалення [10].

Дисбіоз має значний вплив на загальний гомеостаз, викликаючи суттєві метаболічні зміни у пацієнтів з ХП. Ці відхилення охоплюють ліпідний, енергетичний, білковий та вітамінний обмін, що сприяють виникненню запалення та порушенню функцій шлунково-кишкового тракту. Ці зміни можуть передувати класичним моторним симптомам, що є характерними для хвороби Паркінсона [1].

Кишкова мікробіота – нова терапевтична мішень для хвороби Паркінсона

Після аналізу 1923 статей про ХП обрано 5 відповідних досліджень (загальна кількість учасників – 342 пацієнти, серед яких 189 учасників є хворими на хворобу Паркінсона та 153 учасники належать до контрольної групи). Результати ме-

та-аналізу вказують на підвищення рівнів глутатіону після тривалого вживання пробіотиків порівняно з контрольною групою. Крім того, прийом пробіотиків сприяв зниженню експресії генів інтерлейкіну-1, 8 та фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α), але одночасно підсилював регуляцію трансформуючого фактора росту β (TGF- β) і гамма-рецептора активованого проліфератором пероксисом (PPAR- γ). Знизилися показники, що вказують на запалення, – рівень малонового діальдегіду ($P = 0,000$) і рівень С-реактивного білка ($P = 0,003$). Також спостерігалось зниження ліпопротеїнів дуже низької щільності ($P = 0,026$), тригліцеридів ($P = 0,009$); та покращення рівня інсулінорезистентності – зниження гомеостатичної моделі оцінки інсулінорезистентності (HOMA-IR) ($P = 0,019$) [5].

Таким чином, застосування пробіотиків веде до покращення когнітивних функцій та абдоминальних симптомів, таких як біль у животі, здуття та закрепи, у пацієнтів із ХП. Ймовірно, це пов'язано із зменшенням запальних реакцій та покращенням обміну ліпідів.

На додаток, спеціальні дієти, наприклад багата клітковиною дієта або дієта з додаванням резистентного крохмалю, можуть відновити кишковий мікробіом і зменшити запалення у хворих, а отже, ведуть до покращення симптомів, якості життя та можуть навіть уповільнити прогресування захворювання [9].

Лікування трансплантацією фекальної мікробіоти (ТФМ) успішно відновлює кишковий мікробіом, полегшуючи шлунково-кишкові дисфункції та моторні дефіцити мишей із ХП. Подальші експерименти показали, що введення ТФМ зменшує запалення кишечника та руйнування бар'єра, що, у свою чергу, знижує рівень системного запалення. Крім того, лікування ТФМ відновлює порушення гематоенцефалічного бар'єра і пригнічує нейрозапалення в чорній субстанції, що зменшує пошкодження дофамінергічних нейронів та знижує активацію мікроглії та астроцитів у чорній субстанції [7].

Профілактика ХП

Пацієнти із запальними захворюваннями кишечника мають більший ризик розвитку хвороби Паркінсона, порівняно з тими, хто не страждає від цих патологій (OR = 0,37; 95 %, $p = 0,05$). Також виявлений зв'язок між виникненням хвороби Паркінсона при наявності хвороби Крона або виразкового коліту (OR = 0,11; 95 %, $p < 0,0001$ та OR = 0,14; 95 %, $p = 0,0024$ відповідно).

Отже, в цьому мета-аналізі визначено, що пацієнти, що страждають від хвороби Крона та виразкового коліту, мають підвищений ризик розвитку ХП порівняно із звичайною популяцією. Ці висновки можуть свідчити про важливу роль кишкової мікробіоти не тільки у формуванні хвороби Крона та виразкового коліту, але і в патогенезі ХП. Виявлення цього ризику може сприяти ранньому впровадженню профілактичних заходів із метою зниження ризиків ХП і смертності [11].

Висновки

Дослідження механізмів впливу мікроорганізмів та їхніх продуктів на функціональну активність центральної нервової системи вимагають подальшого розвитку. Важливо розглядати кишковий мікробіом як ключовий об'єкт у діагностиці та терапії нервово-психічних розладів і захворювань. Підхід, спрямований на корекцію складу та функціональної активності кишкової мікробіоти, є перспективною стратегією

для підвищення ефективності лікування психоневрологічних патологій. Використання мікробіомного підходу дозволяє раніше виявляти ці захворювання та передбачати їхній перебіг.

Перспективи подальших досліджень. Планується провести аналіз літературних джерел, що стосуються впливу грам-позитивних і грам-негативних бактерій на розвиток захворювань центральної нервової системи.

Список літератури

1. *Alterations of gut microbiota and metabolome with Parkinson's disease* / Z. Yan, F. Yang, J. Cao [et al.] // *Microbial Pathogenesis*. – 2021. – Vol. 160. DOI 10.1016/j.micpath.2021.105187.
2. *Altered gut microbiota and inflammatory cytokine responses in patients with Parkinson's disease* / C.-H. Lin, C. C. Chen, H. L. Chiang [et al.] // *Journal of Neuroinflammation*. – 2019. – Vol. 16 (1). DOI 10.1186/s12974-019-1528-y.
3. *Dysbiosis of gut microbiota in a selected population of Parkinson's patients* / D. Pietrucci, R. Cerroni, V. Unida [et al.] // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2019. – Vol. 65. – P. 124–130. DOI 10.1016/j.parkreldis.2019.06.003.
4. *Effect of Parkinson's disease and related medications on the composition of the fecal bacterial microbiota* / S. Weis, A. Schwartz, M. M. Unger [et al.] // *NPJ Parkinson's Disease*. – 2019. – Vol. 5 (1). DOI 10.1038/s41531-019-0100-x.
5. *Efficacy and Safety of Probiotics for the Treatment of Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, and Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis* / S. Xiang, J. L. Ji, S. Li [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2022. – Vol. 14. DOI 10.3389/fnagi.2022.730036.
6. *Exploring the multifactorial aspects of Gut Microbiome in Parkinson's Disease* / S. Pavan, A. N. Prabhu, S. Prasad Gorthi [et al.] // *Folia Microbiologica*. – 2022. DOI 10.1007/s12223-022-00977-2.
7. *Fecal microbiota transplantation protects rotenone-induced Parkinson's disease mice via suppressing inflammation mediated by the lipopolysaccharide-TLR4 signaling pathway through the microbiota-gut-brain axis* / Z. Zhao, J. Ning, X. Q. Bao [et al.] // *Microbiome*. – 2021. – Vol. 9 (1). DOI 10.1186/s40168-021-01107-9.
8. *Gut bacterial profiles in Parkinson's disease: A systematic review* / Z. Li, H. Liang, Y. Hu [et al.] // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. – 2022. DOI 10.1111/cns.13990.
9. *Gut microbiota in Parkinson's disease: Temporal stability and relations to disease progression* / V. T. E. Aho, P. A. B. Pereira, S. Voutilainen [et al.] // *EBioMedicine*. – 2019. – Vol. 44. – P. 691–707. DOI 10.1016/j.ebiom.2019.05.064.
10. *Iovino L. Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: The role of glial cells* / L. Iovino, M. E. Tremblay, L. Civiero // *Journal of Pharmacological Sciences*. – 2020. – Vol. 144 (3). – P. 151–164. DOI 10.1016/j.jphs.2020.07.011.
11. *Meta-Analysis of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease* / H. Nishiwaki, M. Ito, T. Ishida [et al.] // *Movement Disorders*. – 2020. – Vol. 35 (9). – P. 1626–1635. DOI 10.1002/mds.28119.
12. *Microbiota Composition and Metabolism Are Associated With Gut Function in Parkinson's Disease* / M. S. Cirstea, A. C. Yu, E. Golz [et al.] // *Movement Disorders*. – 2020. – Vol. 35 (7). – P. 1208–1217. DOI 10.1002/mds.28052.
13. *Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome* / E. M. Hill-Burns, J. Hertel, E. Sandt [et al.] // *Movement Disorders*. – 2017. – Vol. 32 (5). – P. 739–749. DOI 10.1002/mds.26942.
14. *α -Synuclein Regulates Development and Function of Cholinergic Enteric Neurons in the Mouse Colon* / M. Swaminathan, C. Fung, D. I. Finkelstein [et al.] // *Neuroscience*. – 2019. – Vol. 423. – P. 76–85. DOI 10.1016/j.neuroscience.2019.10.029.
15. *The impact of device-assisted therapies on the gut microbiome in Parkinson's disease* / M. Lubomski, X. Xu, A. J. Holmes [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2021. DOI 10.1007/s00415-021-10657-9.
16. *Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism* / M. Barichella, M. Severgnini, R. Cilia [et al.] // *Movement Disorders*. – 2018. – Vol. 34 (3). – P. 396–405. DOI 10.1002/mds.27581.

References

1. Yan, Z., Yang, F., Cao, J., Ding, W., Yan, S., Shi, W., ... Yao, L. (2021). Alterations of gut microbiota and metabolome with Parkinson's disease. *Microbial Pathogenesis*, 160. DOI 10.1016/j.micpath.2021.105187.
2. Lin, C.H., Chen, C.C., Chiang, H.L., Liou, J.M., Chang, C.M., Lu, T.P., ... Wu, M.S. (2019). Altered gut microbiota and inflammatory cytokine responses in patients with Parkinson's disease. *Journal of neuroinflammation*, 16(1), 129. DOI 10.1186/s12974-019-1528-y.
3. Pietrucci, D., Cerroni, R., Unida, V., Farcomeni, A., Pierantozzi, M., Mercuri, N. ... Desideri, A. (2019). Dysbiosis of gut microbiota in a selected population of Parkinson's patients. *Parkinsonism & related disorders*, 65, 124-130. DOI 10.1016/j.parkreldis.2019.06.003.
4. Weis, S., Schwartz, A., Unger, M.M., Becker, A., Faßbender, K., Ratering, S., ... Egert, M. (2019). Effect of Parkinson's disease and related medications on the composition of the fecal bacterial microbiota. *NPJ Parkinson's disease*, 5, 28. DOI 10.1038/s41531-019-0100-x.

5. Xiang, S., Ji, J.L., Li, S., Cao, X.P., Xu, W., Tan, L., & Tan, C.C. (2022). Efficacy and Safety of Probiotics for the Treatment of Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, and Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in aging neuroscience*, 14. DOI 10.3389/fnagi.2022.730036.
6. Pavan, S., Prabhu, A.N., Prasad Gorthi, S., Das, B., Mutreja, A., Shetty, V., ... Ballal, M. (2022). Exploring the multifactorial aspects of Gut Microbiome in Parkinson's Disease. *Folia microbiologica*, 67(5), 693-706. DOI 10.1007/s12223-022-00977-2.
7. Zhao, Z., Ning, J., Bao, X.Q., Shang, M., Ma, J., Li, G., & Zhang, D. (2021). Fecal microbiota transplantation protects rotenone-induced Parkinson's disease mice via suppressing inflammation mediated by the lipopolysaccharide-TLR4 signaling pathway through the microbiota-gut-brain axis. *Microbiome*, 9(1), 226. DOI 10.1186/s40168-021-01107-9.
8. Li, Z., Liang, H., Hu, Y., Lu, L., Zheng, C., Fan, Y., ... Xu, P. (2023). Gut bacterial profiles in Parkinson's disease: A systematic review. *CNS neuroscience & therapeutics*, 29(1), 140-157. DOI 10.1111/cns.13990.
9. Aho, V.T.E., Pereira, P.A.B., Voutilainen, S., Paulin, L., Pekkonen, E., Auvinen, P., & Scheperjans, F. (2019). Gut microbiota in Parkinson's disease: Temporal stability and relations to disease progression. *EBioMedicine*, 44, 691-707. DOI 10.1016/j.ebiom.2019.05.064.
10. Iovino, L., Tremblay, M.E., & Civiero, L. (2020). Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: The role of glial cells. *Journal of pharmacological sciences*, 144(3), 151-164. DOI 10.1016/j.jphs.2020.07.011.
11. Nishiwaki, H., Ito, M., Ishida, T., Hamaguchi, T., Maeda, T., Kashihara, K., ... Ohno, K. (2020). Meta-Analysis of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 35(9), 1626-1635. DOI 10.1002/mds.28119.
12. Cirstea, M.S., Yu, A.C., Golz, E., Sundvick, K., Kliger, D., Radisavljevic, N., ... Appel-Cresswell, S. (2020). Microbiota Composition and Metabolism Are Associated With Gut Function in Parkinson's Disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 35(7), 1208-1217. DOI 10.1002/mds.28052.
13. Hill-Burns, E.M., Hertel, J., & Sandt, E. (2017). Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Movement Disorders*, 32(5), 739-749. DOI 10.1002/mds.26942.
14. Swaminathan, M., Fung, C., Finkelstein, D.I., Bornstein, J.C., & Foong, J.P.P. (2019). α -Synuclein Regulates Development and Function of Cholinergic Enteric Neurons in the Mouse Colon. *Neuroscience*, 423, 76-85. DOI 10.1016/j.neuroscience.2019.10.029.
15. Lubomski, M., Xu, X., Holmes, A.J., Yang, J.Y.H., Sue, C.M., & Davis, R.L. (2022). The impact of device-assisted therapies on the gut microbiome in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 269(2), 780-795. DOI 10.1007/s00415-021-10657-9.
16. Barichella, M., Severgnini, M., Cilia, R., Cassani, E., Bolliri, C., Caronni, S., ... Pezzoli, G. (2019). Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 34(3), 396-405. DOI 10.1002/mds.27581.

INFLUENCE OF INTESTINAL MICROBIOTA ON THE DEVELOPMENT AND COURSE OF PARKINSON'S DISEASE

O. O. Kulyanda, R. I. Zaremba, O. S. Bilovus, O. V. Denefil, Ye. B. Dmukhalska
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Purpose: to evaluate the influence of dysbiosis on the development and severity of the course of Parkinson's disease.

Materials and Methods. A comparative and systematic analysis of literature sources from the PubMed database, which relate to the importance of intestinal microbiota in the pathogenesis of Parkinson's disease, was conducted.

Results. One of the pathogenetic links in the development of Parkinson's disease (PD) is dysbiosis of the intestinal microflora with a decrease in the diversity of microorganisms and changes in the metabolism of the intestinal microbiota; damage to the intestinal mucosa and increase its permeability; activation of the immune response with the consequences of systemic and neurogenic inflammation; disruption of gut-brain signaling mechanisms, including neural, endocrine, and metabolic pathways. Specific changes in the composition and metabolic activity of the intestinal microbiota can be used as biomarkers or additional criteria for the prevention of Parkinson's disease. Therapeutic methods aimed at correcting the composition and metabolic activity of the intestinal microbiota, such as fecal transplantation, the use of psychobiotics and neuroactive derivatives of probiotic bacteria, bring positive results.

Conclusions. Research into the mechanisms of influence of microorganisms and their products on the functional activity of the central nervous system requires further development. It is important to consider the intestinal microbiome as a key object in the diagnosis and therapy of neuropsychiatric disorders and diseases. The approach aimed at correcting the composition and functional activity of the intestinal microbiota is a promising strategy for increasing the effectiveness of the treatment of psychoneurological pathologies. Using a microbiome approach allows for earlier detection of these diseases and predicting their course.

KEY WORDS: **intestinal microbiota; Parkinson's disease; dysbiosis.**

Рукопис надійшов до редакції 12.12.2023.

Відомості про авторів:

Кулянда Олена Олегівна – кандидатка медичних наук, доцентка, доцентка кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Заремба Роксолана Ігорівна – здобувачка вищої освіти 4 року навчання за спеціальністю 222 «Медицина» медичного факультету Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Біловус Ольга Сергіївна – здобувачка вищої освіти 4 року навчання за спеціальністю 222 «Медицина» медичного факультету Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Денефіль Ольга Володимирівна – докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Дмухальська Євгенія Богданівна – кандидатка біологічних наук, доцентка, доцентка кафедри загальної хімії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.