



## THE ROLE OF INTESTINAL MICROFLORA IN THE PATHOGENESIS OF PARKINSON'S DISEASE

**Yakutkhon Nabieva Madjidova<sup>1</sup>, Nargiza Asrorovna Mansurova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology, Pediatric Neurology and Medical Genetics, TashPMI,*

<sup>2</sup>*PhD, Assistant of the Department of Neurology, Pediatric Neurology and Medical Genetics, Tashkent Pediatric Medical Institute*

### ABSTRACT

*Parkinson's disease is a chronic progressive neurodegenerative disease characterized by the destruction of dopa neurons. The reason for the development of Parkinson's disease has changed today, reflecting from an exogenous nature to a genetic role in its etiology. The article describes the basic concepts of the human microbiome, which undoubtedly plays an important role in the development of pathological conditions. The reason for the death of dopa cells is associated with the accumulation of alpha-synuclein in them, in the form of pathological protein formations inside neurons, the so-called Lewy bodies. Most patients diagnosed with Parkinson's disease show gastrointestinal symptoms as one of the earliest features. In addition, an unbalanced cycle of oxidative stress caused by dysbiosis can gradually contribute to the development of a specific Parkinson's disease phenotype. According to the theory of H. Braak, the pathological protein alpha-synuclein makes its way in an ascending order from two sides to the brain: nasally through the olfactory structures into the temporal lobe and gastrointestinal through the vagus nerve into the structures of the brain stem. Thus, the broad significance of the human microbiome is complex and requires further research to improve the current understanding of the mechanisms underlying neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease.*

**KEYWORDS:** *pre-retaining, neurodegenerative, microbiota, Ruminococcus, Bacteroides, Prevotella, Proteobacteria, Enterobacteriaceae, Escherichia.*

## ЗНАЧЕНИЕ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

**Якутхон Набиевна Маджидова,**

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой Неврологии, детской неврологии и медицинской генетики ТашПМИ,

**Наргиза Асrorовна Мансурова,**

PhD, ассистент кафедры Неврологии, детской неврологии и медицинской генетики ТашПМИ,

**Аннотация:** Болезнь Паркинсона – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание характеризующийся разрушением дофа содержащих нейронов. Причина развития болезни Паркинсона на сегодняшний день изменились, отражая в факторе риска от признания экзогенной природы до генетической роли в ее этиологии. В статье описаны основные понятия микробиомы человека, которые играют несомненно важную роль в развитии патологических состояний. Причиной гибели дофа клеток связывают с кумуляцией в них альфа-синуклеина, в виде патологических белковых образований внутри нейронов, так называемых тельца Леви. Большинство пациентов, у которых диагностируется болезнь Паркинсона, проявляют желудочно-кишечные симптомы как одну из самых ранних особенностей. Кроме того, несбалансированный цикл окислительного стресса, вызванного дисбактериозом, может постепенно способствовать развитию специфического фенотипа болезни Паркинсона. Согласно теории Х.Браака патологический белок альфа-синуклеин пробирается в восходящем порядке



с двух сторон в головной мозг: назальным-посредством обонятельных структур в височную долю и гастроинтестинальным - через блуждающий нерв в структуры ствола мозга. Таким образом, широкое значение микробиома человека является сложным и требует дальнейших исследований для улучшения современного понимания механизмов, лежащих в основе нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Паркинсона.

**Ключевые слова:** дофадеждающих, нейродегенеративного, микробиота, *Ruminococcus*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia*.

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой второе по частоте нейродегенеративное заболевание в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. зарегистрировано 6,1 миллионов случаев БП, в т.ч. 2,9 миллиона (47,5%) у женщин, 3,2 миллиона (52,5%) у мужчин, из них 14,8% случаев приходится на страны с низким уровнем дохода. Проведённые в мире исследования указывают на увеличение заболеваемости с возрастом. Эволюция взглядов о причинах БП на протяжении почти 200 лет отражала уровень развития неврологии в тот или иной период времени, пройдя сложный путь от признания исключительно экзогенной природы болезни до абсолютизации роли генетики в ее этиологии. Истина оказалась посередине: на сегодняшний день твердо установлена значимость как экзогенных, так и эндогенных механизмов в развитии БП, причем в разных возрастных группах соотношение этих факторов различно [1]. Болезнь Паркинсона традиционно характеризовалась двигательными нарушениями, но в настоящее время считается мультисистемным заболеванием, проявляющим множество немоторными симптомами. Так как, дегенерация дофадеждающих клеток начинается за несколько лет до появления первых симптомов болезни Паркинсона, считается, что двигательные нарушения развивается после гибели некоторого «порогового» количества нейронов черного субстанции. Причиной гибели клетки связывают с кумуляцией в них альфа-синуклеина, в виде патологических белковых образований внутри нейронов, так называемых тельца Леви. В поисках причин развития нейродегенеративного и нейровоспалительного процесса все большую роль отводят оси «микробиота – кишечник – мозг». Большинство пациентов, у которых диагностируется БП, проявляют желудочно-кишечные симптомы как одну из самых ранних особенностей. Например, пациенты с БП часто жалуются на желудочно-кишечные расстройства в виде запоров и тошноты. Важно отметить, что около 60% пациентов с БП страдают запорами [2], которые могут начаться за 20 лет до

постановки диагноза и являются одним из продромальных синдромов [3].

Человеческие существа считаются суперорганизмами, осознающими сложное взаимодействие между хозяином и микробами [4]. Например, было показано, что микробиом кишечника человека дополняет хозяина основными функциями (трофическими, метаболическими и защитными) и влияет на центральную нервную систему (ЦНС) хозяина через ось кишечник-мозг посредством модуляции нервных путей и ГАМКергических путей. и серотонинергические сигнальные системы [5]. В человеческом организме обитает от пятисот до тысячи видов, которые впоследствии делятся на три энтеротипа: *Ruminococcus*, *Bacteroides* и *Prevotella*. Протоколы секвенирования следующего поколения широко используются как для идентификации, так и для характеристики этих сообществ [6, 7]. Желудочно-кишечная микробиота выполняет важнейшие функции с целью поддержания метаболического гомеостаза, такого как прямое ингибирование чрезмерного роста патогенных микроорганизмов, развитие кишечной защиты, биосинтез витаминов, модуляция энергии, а также иммунологические и ксенобиотические эффекты. Кроме того, микроорганизмы способствуют метаболизму лекарств, продуцируя такие важные биоактивные молекулы, как короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, ацетат и пропионат), желчные кислоты, холин, аминокислоты и фенольные производные, полисахарид А индол и никотиновая, аминокетилсульфоновая или ретиноевая кислоты, предшественники, участвующие в опосредующих взаимодействиях с организмом человека путем поддержания целостности нейрогормональных осей [8].

К сожалению, связь между микрофлорой ЖКТ и мозгом недостаточно изучена. Влияние, которое кишечная флора оказывает на местные органы в непосредственной близости, а также на те, которые расположены дистально, происходит различными путями, например, иммунными, кишечными и нервными путями. Таким образом, ось кишечник-мозг можно определить как плотную сеть, образованную клетками из кишечной, периферической и центральной нервной системы в сочетании с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью (рис).

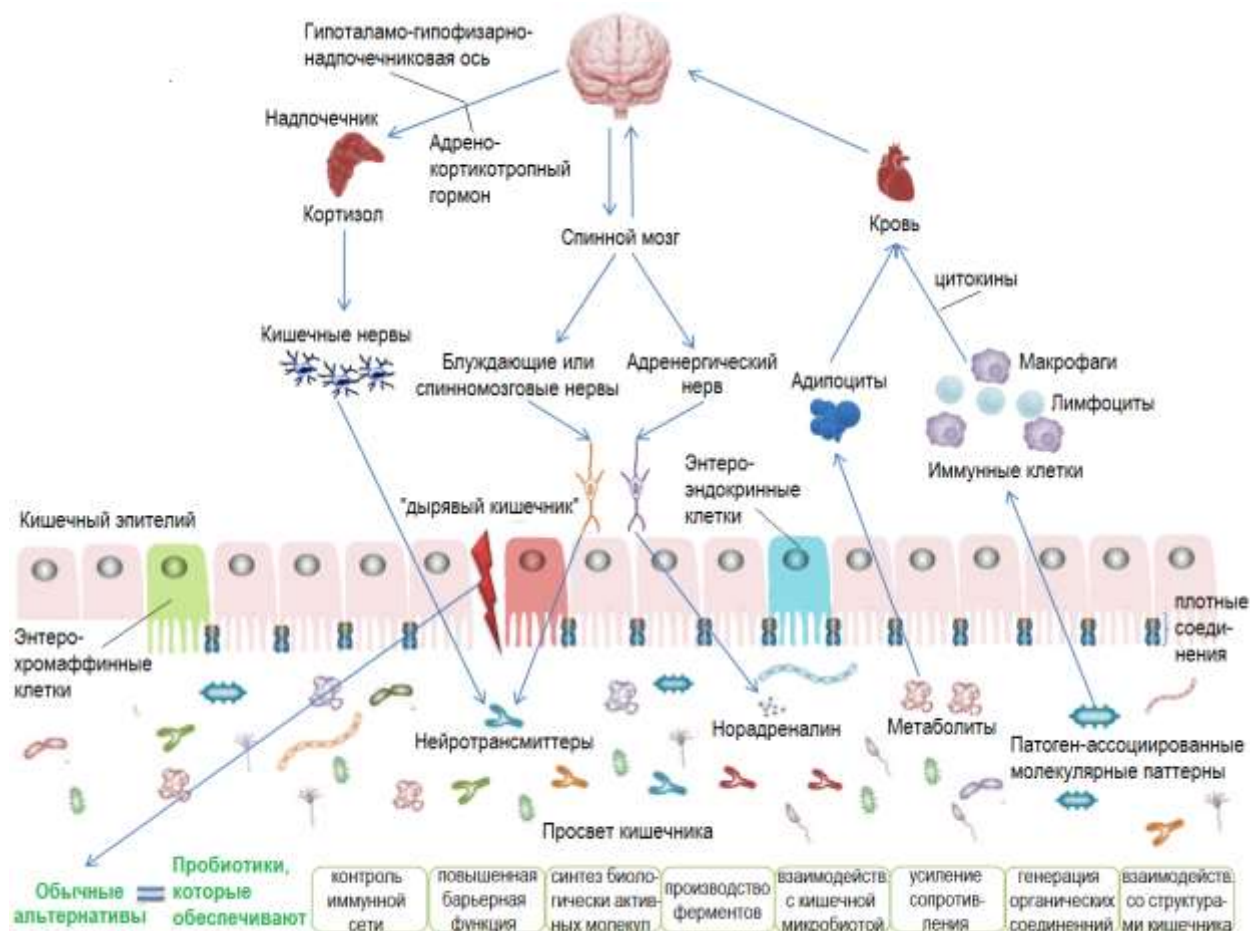


Рис. Основные пути в кишечно-мозговом контуре

Понятие о том, что БП возникает после продолжительного обострения кишечника, в последние годы набирает обороты. Кишечный  $\alpha$ Syn связан с большей кишечной проницаемостью и в различных популяциях очевидна положительная связь между воспалительными заболеваниями кишечника и будущим риском болезни Паркинсона [9]. У людей с БП также наблюдается несбалансированный микробиом кишечника (дисбактериоз) и воспаление желудочно-кишечного тракта. В различных исследованиях сообщается о схожих тенденциях в микробном составе людей с БП, где количество комменсальных бактерий (например, филума Firmicutes) снижается, а патогенных грамотрицательных бактерий (Proteobacteria, Enterobacteriaceae, Escherichia sp.) и муциндеградирующих Verrucomicrobiaceae увеличивается [10]. Более того, лечение бактериями *in vitro* и трансплантация фекальных микробов *in vivo* также подтверждают роль микробиома кишечника в агрегации  $\alpha$ Syn, воспалении желудочно-кишечного тракта и развитии моторных симптомов.

Грамотрицательные бактерии, количество которых повышено у людей с БП, продуцируют липополисахарид (ЛПС), эндотоксин, связанный с воспалением кишечника [11]. ЛПС, вызывающие воспаление, может повредить нейроны после прохождения кишечного барьера и гематоэнцефалического барьера (который защищает мозг от окружающей крови). Интересно, что количество грамотрицательных Enterobacteriaceae положительно коррелирует со степенью постуральной нестабильности и затруднения походки у людей с БП на моделях грызунов введение ЛПС отражает патологию БП [12]. Прямая стереотаксическая инъекция ЛПС в черную субстанцию вызывает воспаление микроглии, окислительный стресс, клеточный апоптоз, снижение выработки дофамина и моторные нарушения. На периферии внутрибрюшинная доза ЛПС увеличивала экспрессию  $\alpha$ Syn и кишечную проницаемость в толстом кишечнике, в то время как хроническая интраназальная инстилляция приводила к прогрессирующей гипокинезии, избирательной потере дофаминергических нейронов и



нигостриальной агрегации  $\alpha$ Syn [13]. Недавно было показано, что интаректальное введение мышам ЛПС, полученного из *Proteus mirabilis*, снижает уровень маркера клеток плотного соединения окклюдин, но повышает уровень альфа-фактора некроза опухоли и вызывает сверхэкспрессию толл-подобного рецептора 4 в толстой кишке через 16 дней после лечения. Эти эффекты распространились на мозг с активацией микроглии во всех нигостриальных областях и агрегацией  $\alpha$ Syn в центральных и кишечных нейронах, что подтверждает данные о патологии кишечника и головного мозга, вызываемой окружающей средой, в контексте БП. Поскольку энтеральные уровни  $\alpha$ Syn связаны с большей кишечной проницаемостью и транслокацией ЛПС через кишечный барьер у людей с БП, кишечная микробиота может вызывать распространение  $\alpha$ Syn по периферическим нервам в направлении ствола мозга и мозг шире [9].

**Вывод:** Можно сделать вывод, что существует множество факторов, такие как антибиотики, диета, способ рождения или стресс, которые постепенно способствуют возникновению кишечного дисбактериоза, который может спровоцировать расстройства ЦНС. Существует относительно мало исследований, которые подчеркивают взаимосвязь между кишечной флорой и БП; исследователи утверждают, что эти ограничения будут преодолены из-за того, что человеческий микробиом в настоящее время является главным барьером для появления персонализированной медицины. Можно сделать вывод, что более широкое значение микробиома человека является сложным и требует дальнейших исследований для улучшения современного понимания механизмов, лежащих в основе нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Паркинсона.

## Литература

1. Duty S., Jenner P. A nimal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease// *Br.J.Pharmacol.* 2011 (in press).-№ 26
2. Fasano A, Visanji NP, Liu LW, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2015;14(6):625–639
3. Cersosimo MG, Raina GB, Pecci C, Pellene A, Calandra CR, Gutierrez C, Micheli FE, Benarroch EE. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms. *J Neurol.* 2013;260(5):1332–1338.
4. Sleator RD. The human superorganism - of microbes and men. *Med Hypotheses.* 2010;74(2):214–215.
5. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):203–209.
6. J. A. Gilbert, M. J. Blaser, J. G. Caporaso, J. K. Jansson, S. V. Lynch, and R. Knight, "Current understanding of the human microbiome," *Nature Medicine*, vol. 24, no. 4, pp. 392–400, 2018.
7. The Human Microbiome Project Consortium, "Structure, function and diversity of the healthy human microbiome," *Nature*, vol. 486, no. 7402, pp. 207–214, 2012
8. S. M. Jandhyala, R. Talukdar, C. Subramanyam, H. Vuyyuru, M. Sasikala, and D. Nageshwar Reddy, "Role of the normal gut microbiota," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 21, no. 29, pp. 8787–8803, 2015.
9. Forsyth, C. B., Shannon, K. M., Kordower, J. H., Voigt, R. M., Shaikh, M., Jaglin, J. A., et al. (2011). Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One* 6:e28032. doi: 10.1371/journal.pone.0028032
10. Li, W., Wu, X., Hu, X., Wang, T., Liang, S., Duan, Y., et al. (2017). Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. *Sci. China Life Sci.* 60, 1223–1233. doi: 10.1007/s11427-016-9001-4
11. Nighot, M., Al-Sadi, R., Guo, S., Rawat, M., Nighot, P., Watterson, M. D., et al. (2017). Lipopolysaccharide-induced increase in intestinal epithelial tight permeability is mediated by toll-like receptor 4/Myeloid differentiation primary response 88 (MyD88) activation of myosin light chain kinase expression. *Am. J. Pathol.* 187, 2698–2710. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.08.005
12. Scheperjans, F., Aho, V., Pereira, P. A., Koskinen, K., Paulin, L., Pekkonen, E., et al. (2015). Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov. Disord.* 30, 350–358. doi: 10.1002/mds.26069
13. He, Q., Yu, W., Wu, J., Chen, C., Lou, Z., Zhang, Q., et al. (2013). Intranasal LPS-mediated Parkinson's model challenges the pathogenesis of nasal cavity and environmental toxins. *PLoS One* 8:e78418. doi: 10.1371/journal.pone.0078418