



Р. Р. Тютина

## Микробиота и болезнь Паркинсона (обзор)

Р. Р. Тютина, аспирант

А. А. Пилипович, к.м.н., доцент

В. Л. Голубев, д.м.н., проф., кафедры

Ал. Б. Данилов, д.м.н., проф., зав. кафедрой

Кафедра нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва



А. А. Пилипович

### Microbiota and Parkinson's disease (overview)

A. A. Pilipovich, V. L. Golubev, Al. B. Danilov, R. R. Tyutina

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia



В. Л. Голубев

#### Резюме

Болезнь Паркинсона (БП) характеризуется как моторными (гипокинезия, тремор покоя, ригидность, постуральная неустойчивость), так и немоторными симптомами. Известно, что некоторые немоторные проявления, такие как нарушения обоняния, сна, депрессия, желудочно-кишечная дисфункция и другие, могут предшествовать моторным симптомам. Восполнение дефицита дофамина, который, как известно, развивается при БП вследствие гибели дофаминергических нейронов черной субстанции, дает возможность влиять на большинство двигательных и некоторые немоторные симптомы паркинсонизма, однако многие немоторные проявления остаются резистентными к данной терапии. Кроме того, она оказывает лишь симптоматический эффект, а патогенетическое лечение БП на сегодняшний день недоступно, что прежде всего связано с недостаточными знаниями об этиологии и механизмах развития заболевания. В частности, уже установлено, что альфа-синуклеин (патоморфологический маркер БП), начинает откладываться в стенке кишечника, в энтерической нервной системе (ЭНС) задолго до его появления в нейронах черной субстанции. Понимание механизма взаимодействия по оси «кишечник – головной мозг», роли дисфункции кишечной стенки в возникновении и развитии БП может привести к разработке новых направлений в терапии этого заболевания. Сегодня в мире широко изучается роль микробиоты, в частности кишечной микробиоты, в функционировании человеческого организма, различных его систем, в том числе и нервной системы. Рассматривается влияние ее дисбаланса на активацию воспалительных реакций в ЭНС и возможность последующего развития БП. В этом обзоре приводится ряд доказательств, подтверждающих гипотезу, что БП может быть инициирована в кишечнике. Кроме того, рассмотрены возможности влияния на течение БП с помощью пре-, про-, син- и метаболитов.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, желудочно-кишечная дисфункция, альфа-синуклеин, энтерическая нервная система, микробиота.

#### Summary

Parkinson's disease (PD) is characterized by both motor (hypokinesia, resting tremor, rigidity, postural instability) and non-motor symptoms. It is known that some non-motor manifestations, such as disturbances in smell, sleep, depression, gastrointestinal dysfunction, and others, may precede motor symptoms. Replenishment of dopamine deficiency, which, as known, develops in PD due to the death of dopaminergic neurons of the substantia nigra, makes it possible to influence most motor and some non-motor symptoms of parkinsonism, however many non-motor manifestations remain resistant to this therapy. In addition, it has only a symptomatic effect, and the pathogenetic treatment of PD is currently unavailable, which is primarily due to insufficient knowledge about the etiology and mechanisms of the development of the disease. In particular, it has already been established that alpha synuclein (a pathomorphological marker of PD) begins to be deposited in the intestinal wall, in the enteric nervous system (ENS) long before it appears in neurons of the substantia nigra. Understanding the mechanism of interaction along the axis "intestine – brain", the role of intestinal wall dysfunction in the onset and development of PD can lead to the development of new directions in the treatment of this disease. Today, the role of microbiota, in particular the intestinal microbiota, in the functioning of the human body, its various systems, including the nervous system, is widely studied in the world. The influence of its imbalance on the activation of inflammatory reactions in the ENS and the possibility of the subsequent development of PD are considered. This review provides some evidence supporting the hypothesis that PD can be initiated in the gut. In addition, the possibilities of influencing the course of BP using pre-, pro-, syn- and metabiotics are considered.

Key words: Parkinson's disease, gastrointestinal dysfunction, alpha-synuclein, enteric nervous system, microbiota.

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера, характерной чертой которого считается отложение альфа-синуклеина и повреждение дофаминергических нейронов черной субстанции, приводящее к развитию основных моторных симптомов паркинсонизма. На сегодняшний день БП уже не считается исключительно двигательным расстройством, и давно

признано, что симптомы заболевания выходят далеко за рамки моторной дисфункции. Практически у всех пациентов с БП развиваются немоторные проявления, включающие когнитивные нарушения, гипосонию, боль, депрессию, тревогу и усталость, психотические симптомы, различные вегетативные нарушения, из которых дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) рано или поздно развивается у большинства больных [1,

2, 3, 4]. Некоторые из этих симптомов могут предшествовать моторным проявлениям за несколько лет [5, 6, 7], и их появление у здоровых людей рассматривается как повышенный риск развития БП [5, 8].

В связи с этим в последние годы в исследованиях по развитию БП особое внимание уделяется ЖКТ и ассоциированной с ним энтерической нервной системе (ЭНС) [9, 10, 11, 12]. ЭНС представлена интегративной сетью

нейронов в стенке гастроинтестинального тракта и играет основную роль в кишечно-мозговых взаимодействиях. Также известно, что на взаимодействия «кишечник – головной мозг» оказывает существенное влияние микробиота кишечника [13, 14, 15].

Было обнаружено, что уже на ранних, до моторных стадиях БП нейроны ЭНС, так же, как и нейроны обонятельных луковиц, содержат агрегированный и фосфорилированный альфа-синуклеин [16, 17, 18]. В связи с чем предполагается, что ЭНС и обонятельные луковицы могут являться воротами во внешнюю среду, под воздействием которой в них может начаться отложение альфа-синуклеина. Вероятно, в нейронах ЭНС и (или) обонятельных луковицах токсин или патоген вызывает иммунно-воспалительные реакции, которые запускают патологический процесс накопления альфа-синуклеина и способствуют его распространению через блуждающий нерв и обонятельный тракт в головной мозг, к черной субстанции и другим образованиям ЦНС (см. рис.) [19, 20, 21, 22]. Также предполагается, что воспалительные процессы в кишечнике могут воздействовать на определенные части мозга посредством повреждения структуры гематоэнцефалического барьера [23].

Леводопа до сих пор является «золотым стандартом» в лечении БП, она улучшает основные двигательные симптомы и ряд немоторных проявлений БП за счет усиления синтеза дофамина в терминалях оставшихся в живых дофаминергических клеток. Однако данная терапия является по сути симптоматической, она не останавливает гибели нейронов, не влияет на существенную часть немоторных расстройств и, кроме того, вызывает ряд побочных эффектов, таких как истощение эффекта дозы леводопы, возникновение дискинезий и флюктуаций, [24, 25]. Влияние леводопы на дисфункцию ЖКТ также далеко не однозначно, дофаминергические препараты могут способствовать возникновению запоров, с другой стороны, дисфункция ЖКТ приводит к нарушению всасывания лекарственных препаратов, ухудшает симптоматику БП и способствует развитию флюктуаций [26]. Понимание

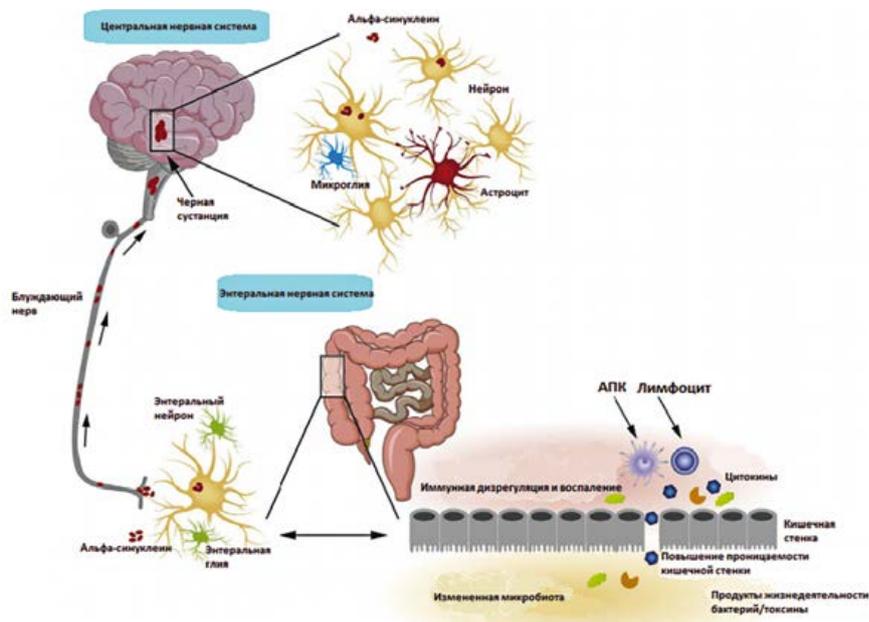


Рисунок. Болезнь Паркинсона, кишечник и микробиота [54]. Наглядно показано, как вследствие развития воспаления в кишечной стенке происходит отложение альфа-синуклеина в ЭНС и его распространение по блуждающему нерву в ЦНС.

механизмов кишечно-мозговых взаимодействий при БП позволит разработать новые терапевтические стратегии, влияющие на патогенез БП.

Как было сказано выше, немоторные симптомы при БП развиваются за несколько лет – десятилетий до моторных проявлений. Например, запоры могут возникать за 20 лет до постановки диагноза БП [27], что согласуется с данными об отложении альфа-синуклеина и образовании телец Леви в ЭНС в продромальных случаях БП [28]. Предполагается, что синуклеин способен распространяться при оноподобным образом и по блуждающему нерву от ЭНС он перемещается к ЦНС. Данная теория подтверждается в крупных эпидемиологических исследованиях, показывающих защитный эффект стволовой ваготомии в развитии БП [29, 30]. Учитывая приведенные выше данные о раннем развитии дисфункции ЖКТ и морфологической патологии в стенках кишечника, обнаруживаемые на продромальных стадиях БП, можно предполагать, что кишечник является местом начала БП и микробиота кишечника играет тут не последнюю роль.

В последнее десятилетие для клинических исследований стали более доступны генетические методы оценки микробиоты, в частности секвенирование 16S рРНК бактерий [31]. Этот

метод дает возможность объективно оценить состав почти всех бактериальных групп в выборке (без выбора определенных микроорганизмов заранее) с помощью определения первичной структуры молекулы рРНК. 16S рРНК – один из трех основных типов рРНК, образующих основу рибосом прокариот (находятся в их малой субъединице 30S). Этот тип рРНК удобнее всего анализировать, и в настоящее время изучена его последовательность для более 400 видов живых организмов. Тело человека содержит в 10 раз больше микробных клеток, чем собственных, и большинство из них – бактерии [32]. Неудивительно, что изменение их состава влияет на функционирование человеческого организма.

В частности, изменения в составе кишечного микробиома были описаны при различных нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при БП [33]. С помощью животных моделей и пациентов с БП собрано множество доказательств потенциальной роли кишечной микробиоты в патофизиологии БП [34, 35]. На модели БП у грызунов показано, что кишечная микробиота регулирует возникновение синуклеинопатии, нейровоспаления и двигательных нарушений. У пациентов с БП обнаружено изменение фекального микробиома в сторону повышения

численности энтеробактерий [36], которое положительно коррелировало с постуральными нарушениями и нарушениями походки. Кроме того, в этой работе у пациентов с БП были зафиксированы факт снижения численности *Prevotellaceae* и связь этого изменения с ЖКТ-симптоматикой. *Prevotella* – это симбиотический микроб толстой кишки, который может не только влиять на широкий спектр мукополисахаридов и гликопротеиды муцина, но и на выработку нейроактивных короткоцепочечных жирных кислот, синтез тиамина и фолата, на состав других бактерий и выработку гормона грелина, на иммунную систему. В целом полученные данные свидетельствуют о связи изменения микробиома кишечника с двигательным фенотипом и о возможности рассмотрения измененного состава микробиоты при БП в качестве раннего биомаркера заболевания.

Определение биомаркеров, работающих на продромальных стадиях заболевания, является одним из важных направлений в борьбе с БП. Выяснение специфического состава микробиоты при БП и патофизиологического значения изменений этого состава, возможно, даст нам такой маркер. В последние несколько лет накапливаются данные об особенностях кишечного микробиома при БП, в некоторых работах показано увеличение *Verrucomicrobiaceae* и *Akkermansia*, уменьшение *Prevotellaceae* [37]. Единого мнения о специфических изменениях в составе микробиома при БП и их патофизиологических последствиях на сегодняшний день не сформировано из-за противоречивых результатов и различий в методологии, требуется проведение новых исследований с более четкими и стандартизированными протоколами.

Другим направлением многочисленных исследований, связанных с микробиотой кишечника и БП, является разработка терапевтических методик, направленных на нормализацию микробиоты и выяснение эффективности в плане коррекции симптомов паркинсонизма. С этой целью у таких пациентов все более широко применяются биологически активные препараты:

- *пробиотики* – функциональный пищевой ингредиент в виде полезных для человека непатогенных и нетоксикогенных живых микроорганизмов, обеспечивающий при систематическом употреблении в пищу в виде препаратов или в составе пищевых продуктов благоприятное воздействие на организм человека в результате нормализации состава и (или) повышения биологической активности нормальной микрофлоры кишечника (согласно ГОСТ Р 52349–2005); к основным пробиотическим микроорганизмам относят *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Streptococcus thermophilus*, бактерии рода *Lactococcus* (ГОСТ Р 56139–2014);
- *пребиотики* – компоненты пищи, которые не перевариваются и не усваиваются в верхних отделах ЖКТ, а ферментируются микрофлорой толстого кишечника человека и стимулируют ее рост и жизнедеятельность, особенно бифидобактерий и лактобацилл (ди- и трисахариды; олиго- и полисахариды; многоатомные спирты; аминокислоты и пептиды; ферменты; органические низкомолекулярные и ненасыщенные высшие жирные кислоты; антиоксиданты; полезные растительные и микробные экстракты и пр.). Обнаружено, что в геноме бифидобактерий содержатся гены, которые специализируются на ферментации и метаболизме пребиотиков (олигосахаридов) [36];
- *синбиотики* – физиологически функциональные пищевые ингредиенты, включающие в себя комбинацию пребиотиков и пробиотиков (пробиотических бактерий вместе со стимулирующим их размножение субстратом), которая обладает свойством взаимного усиливающего положительного воздействия на физиологические функции и процессы;
- *метабиотики* – полезные метаболические продукты пробиотических бактерий, которые способствуют росту полезной и подавлению вредной микрофлоры.

Первое клиническое исследование было проведено в 2011 году и показало, что у пациентов с БП и хроническим запором, которым в течение 5 недель давали ферментированное молоко, содержащее *Lactobacillus casei shirota*, улучшалась консистенция стула и уменьшались вздутие и боли в животе [38]. Исследование 2016 года показало, что немолочные продукты в форме таблеток также способны уменьшать боль и вздутие живота у пациентов с БП: в исследовании использовались пробиотики (таблетка, содержащая 60 мг молочнокислых бактерий *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium infantis*), принимаемые в течение 3 месяцев [39]. В недавнем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании изучались эффекты пробиотического продукта в форме капсул, содержащих *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus onus*.

Исследовались клинические и биохимические профили (включая метаболические параметры) при БП [40]. Прием пробиотика в течение 12 недель привел к положительной динамике при оценке по шкале MDS-UPDRS (унифицированная рейтинговая шкала БП), оценке метаболических параметров С-реактивного белка (hs-CRP), глутатиона в крови (GSH), малонового диальдегида (MDA) и инсулина. Кроме того, это исследование продемонстрировало, что потребление пробиотиков снижает уровень инсулина и резистентность к нему и повышает чувствительность к инсулину по сравнению с плацебо. Одним из основных ограничений этого исследования является отсутствие анализа фекальных бактерий до и на фоне приема пробиотика.

*Пребиотические волокна* оказывают благотворное влияние на иммунную функцию, моторику кишечника и запоры, что важно для предотвращения воспаления в ЭНС и симптомов, связанных с ЖКТ при БП. Показано, что пребиотики повышают уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в зубчатой извилине гиппокампа у крыс [41]. BDNF имеет огромное значение для защиты нейронов, их выживания и нейропластичности [42]. Таким об-

разом, пребиотические добавки могут иметь некоторое нейропротекторное влияние. Кроме того, с помощью пребиотических волокон можно повлиять на фекальное микробное сообщество, которое при БП показывает низкую распространенность бактерий, продуцирующих бутират SCFA (короткоцепочечные жирные кислоты) [43, 44]. Эта масляная кислота особенно важна для здоровья кишечника, она является основным источником энергии клеток, оказывает противораковое и противовоспалительное действие.

*Синбиотики* оказывают благотворное влияние на иммунную функцию, дисбактериоз и функцию кишечника, которые имеют отношение к БП. Так, клиническое исследование показало, что пробиотик *Lactobacillus salivarius* способен уменьшать маркеры воспаления у здоровых людей, а его сочетание с пребиотиками оказывает еще более выраженный эффект [45].

В 2016 году было проведено (NCT02459717) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у пациентов с БП и запором, диагностированным согласно Римским критериям III пересмотра, в котором тестировалось 4-недельное ежедневное потребление кисломолочного продукта, содержащего несколько пробиотических штаммов и волокна пребиотика. Первичной конечной точкой эффективности было увеличение числа полных движений кишечника (CBMs) в неделю, и результаты показали ослабление запора у пациентов с БП сравнительно с плацебо [39]. Известно, что запор сильно снижает качество жизни пациентов с БП [46], поэтому новые эффективные варианты лечения являются ценной клинической находкой.

Однако необходимо отметить, что в нескольких клинических работах сообщается о связи между потреблением молочных продуктов и повышенным риском БП [47, 48]. Потенциальные побочные эффекты, связанные с длительным употреблением кисломолочных продуктов в сочетании с пробиотиками, до сих пор не известны. Кроме того, мы не знаем, может ли облегчение запора в связи с применением пробиотиков замедлять прогрессирование БП, и если да, то в какой степени. Двухлетнее исследование,

в котором изучалась взаимосвязь дисбактериоза кишечника с прогрессированием БП [49], показало, что общее количество интестинальных бактерий снижается по мере прогрессирования заболевания (брался 2-летний период) (рассматривались *Bifidobacterium*, *Bacteroides fragilis*). Причем низкие показатели *Bifidobacterium* и *Bacteroides fragilis* в начале исследования были связаны с ухудшением показателей шкалы UPDRS I, а также с ухудшением в отношении галлюцинаций и (или) бредовых состояний через 2 года. Аналогичным образом низкие показатели *B. fragilis* в начале исследования были связаны с ухудшением мотивации (инициативы) через 2 года. Авторы делают вывод, что временные профили снижения количества бактерий, вероятно, отличаются в зависимости от вида бактерий, а также в зависимости от прогрессирования нейродегенерации, и что эти данные могут быть использованы для прогноза скорости прогрессирования БП.

В последние годы были разработаны и включены в медицинскую практику биологически активные пищевые добавки, в состав которых включены низкомолекулярные соединения клеточных компонентов пробиотических бактерий, их метаболиты и регуляторные соединения. Они получили название «метабактериотки» (метаболитные пробиотики, постбиотики, биологические лекарства, фармабиотики). Эти препараты являются структурными компонентами пробиотических микроорганизмов, и (или) их метаболитов, и (или) сигнальных молекул с определенной (известной) химической структурой. Метабиотики способны оптимизировать специфичные для организма-хозяина физиологические функции, метаболические, эпигенетические, информационные, регуляторные, транспортные и (или) поведенческие реакции, связанные с деятельностью симбиотической микробиоты организма-хозяина. Преимуществами метабиотиков в сравнении с пробиотиками на основе живых организмов являются известная химическая структура, четкие мишени приложения, возможность дозирования и контроля безопасности, более длительный период сохранности. Кроме того, метабиотики лучше абсорбируются, метаболизируются, распределя-

ются по организму, тканям и органам, а также быстрее и в большей степени элиминируются из организма [50]. Эффективность метабиотиков в лечении дисбиоза кишечной микрофлоры при БП еще предстоит изучить.

Накопленные данные подтверждают вклад взаимодействия кишечника и мозга [51] и роль дисбиоза [52] в развитии БП. Здоровая кишечная микробиота может потенциально снизить риск развития некоторых заболеваний человека, в частности БП [53]. Отложение альфа-синуклеина при БП может начинаться в ЭНС и распространяться в ЦНС путем транс-синаптической передачи от клетки к клетке. Индукция провоспалительной среды в условиях дисбактериоза может также направлять сигналы в головной мозг системно и через дисфункциональный гематоэнцефалический барьер [54]. Следовательно, дисбаланс в иммунной системе хозяина может быть ответственен, по крайней мере, частично за моторные и немоторные симптомы БП. Это новое понимание патогенеза БП стимулирует поиск новых ранних биомаркеров и новых стратегий лечения и профилактики данного заболевания. Среди вариантов коррекции дисбиоза кишечника были исследованы пробиотики, пребиотики и синбиотики. Изучалось их влияние на дисфункцию ЖКТ, всасывание леводопы, побочные эффекты противопаркинсонических лекарств, а также на возникновение и прогрессирование нейродегенеративного процесса. Данные как доклинических, так и клинических исследований показывают, что микробиота кишечника может прямо или косвенно изменять нейрохимию мозга с помощью различных механизмов, включая нервные, иммунные и эндокринные процессы. Для достижения оптимального результата в лечении нейродегенеративных заболеваний, включая БП, требуется комбинированная индивидуально подобранная терапия, которая должна начинаться на максимально ранней стадии нейродегенеративного процесса.

#### Список литературы

1. Fasano A., Visanji N.P., Liu L.W.C., Lang A.E., Pfeiffer R.F. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 625–639.

2. Jost W. H. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease. *J. Neurol. Sci.* 2010; 289: 69–73.
3. Pfeiffer R. F. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.* 2011; 17: 10–15.
4. Savica R., Carlin J. M., Grossardt B. R., Bower J. H., Ahlskog J. E., Maraganore D. M., Bharucha A. E., Rocca W. A. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: a case-control study. *Neurology.* 2009; 73: 1752–1758.
5. Abbott R. D., Petrovitch H., White L. R., Masaki K. H., Tanner C. M., Curb J. D., Grandinetti A., Blanchette P. L., Popper J. S., Ross G. W. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology.* 2001; 57: 456–462.
6. Chen H., Zhao E. J., Zhang W., Lu Y., Liu R., Huang X., Ciesielski-Jones A. J., Justice M. A., Cousins D. S., Peddada S. Meta-analyses on prevalence of selected Parkinson's nonmotor symptoms before and after diagnosis. *Transl. Neurodegener.* 2015; 4: 1.
7. Gao X., Chen H., Schwarzschild M. A., Ascherio A. A prospective study of bowel movement frequency and risk of Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.* 2011; 174: 546–551.
8. Ponsen M. M., Stoffers D., Twisk J. W. R., Wolfers E. C., Berendse H. W. Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: a prospective study. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2009; 24: 1060–1065.
9. Clairembault T., Leclaire-Visonneau L., Neunlist M., Derkinderen P. Enteric glial cells: new players in Parkinson's disease? *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2015; 30: 494–498.
10. Kiebert K., Wunderle K. B. Parkinson's disease: evidence for environmental risk factors. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2013; 28: 8–13.
11. Mulak A., Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21: 10609–10620.
12. Pan-Montojo F., Anichtchik O., Dening Y., Knels L., Pursche S., Jung R., Jackson S., Gille G., Spillantini M. G., Reichmann H., Funk R. H. W. Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice. *PLoS ONE.* 2010; 5.
13. Borre Y. E., Moloney R. D., Clarke G., Dinan T. G., Cryan J. F. The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 817: 373–403.
14. Grenham S., Clarke G., Cryan J. F., Dinan T. G. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front. Physiol.* 2011; 2: 94.
15. Rhee S. H., Pothoulakis C., Mayer E. A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 6: 306–314.
16. Braak H., De Vos R. A. I., Bohl J., Del Tredici K. Gastric-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci. Lett.* 2006; 396: 67–72.
17. Shannon K. M., Keshavarzian A., Dodiya H. B., Jakate S., Kordower J. H. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's Disease? Evidence from 3 cases. *Mov. Disord.* 2012; 27: 716–719.
18. Shannon K. M., Keshavarzian A., Mutlu E., Dodiya H. B., Daian D., Jaglin J. A., Kordower J. H. Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2012; 27: 709–715.
19. Braak H., Rüb U., Gai W. P., 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.* 2003; 110: 517–536.
20. Hawkes C. H., Del Tredici K., Braak H. Parkinson's disease: the dual hit theory revisited. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009; 1170: 615–622.
21. Hawkes C. H., Del Tredici K., Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.* 2010; 16: 79–84.
22. Klingelhofer L., Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease – the gut-brain axis and environmental factors. *Nat. Rev. Neurol.* 2015; 11: 625–636.
23. Guan J., Pavlovic D., Dalkie N., Waldvogel H. J., O'Carroll S. J., Green C. R., Nicholson L. F. B. Vascular degeneration in Parkinson's disease. *Brain Pathol. Zur. Switz.* 2013; 23: 154–164.
24. Schrag A., Quinn N. Dyskinesias and motor-fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain J. Neurol.* 2000; 123 (Pt 11): 2297–2305.
25. Lee H. M., Koh S.-B. Many faces of Parkinson's disease: non-motor symptoms of Parkinson's disease. *J. Mov. Disord.* 2015; 8: 92–97.
26. Poewe W., Antonini A., Zijlman J. C., Burkhart P. R., Vingerhoets F. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clin. Interv. Aging.* 2010; 5: 229–238.
27. Postuma RB, Gagnon J-F, Pelletier A, Montplaisir J. Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord.* 2013; 28: 597–604.
28. Stokholm MG, Danielsen EH, Hamilton-Dutoit SJ, Borghammer P. Pathological-synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients. *Ann Neurol.* 2016; 79: 940–949.
29. Svensson E, Horv'ath-Puh'o E, Thomsen RW, Djurhuus JC, Pedersen L, Borghammer P, Sørensen HT. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2015; 78: 522–529.
30. Liu B, Fang F, Pedersen NL, Tillander A, Ludvigsson JF, Ekblom A, Svenningsson P, Chen H, Karin W. Vagotomy and Parkinson disease: A Swedish register-based matched-cohort study. *Neurology* 88, 2017, 1996–2002.
31. Fraher MH, O'Toole PW, Quigley EMM. Techniques used to characterize the gut microbiota: A guide for the clinician. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012; 9: 312–322.
32. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010; 464 (7285): 59–65.
33. Gerhardt S, Mohajeri MH. Changes of colonic bacterial composition in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases. *Nutrients.* 2018; 10: 708.
34. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, Challis C, Schretter CE, Rocha S, Gradinaru V, Chesselet MF, Keshavarzian A, Shannon KM, Krajmalnik-Brown R, Wittung-Stafshede P, Knight R, Mazmanian SK. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell.* 2016; 67: 1469–1480.
35. Chen SG, Stribinskis V, Rane MJ, Demuth DR, Goyal E, Roberts AM, Jagadapillai R, Liu R, Choe K, Shivakumar B, Son F, Jin S, Kerber R, Adame A, Masliah E, Friedland RP. Exposure to the functional bacterial amyloid protein curli enhances alpha-synuclein aggregation in aged Fischer 344 rats and *Caenorhabditis elegans*. *Sci Rep.* 2016; 6: 34477.
36. Filip Scheperjans, Velma Aho, Pedro A. B. Pereira, Kaisa Koskinen, et al. Gut Microbiota Are Related to Parkinson's Disease and Clinical Phenotype. *Movement Disorders.* 2015; Vol. 30, No. 3: 350–358.
37. Jeffrey M. Boertien, Pedro A. B. Pereira, Velma T. E. Aho, Filip Scheperjans. Increasing Comparability and Utility of Gut Microbiome Studies in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Journal of Parkinson's Disease.* 2019.
38. Cassani E., Privitera G., Pezzoli G., Pusani C., Madio C., Iorio L., Barichella M. Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2011; 117–121.
39. Barichella M., Pacchetti C., Bolliri C., Cassani E., Iorio L., Pusani C., Pinelli G., Privitera G., Cesari L., Faierman S. A., et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: An RCT. *Neurology.* 2016; 87: 1274–1280.
40. Tamtaji O. R., Taghizadeh M., Daneshvar Kakhaki R., Kouchaki E., Bahmani F., Borzabadi S., Oryan S., Mafi A., Asemi Z. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Nutr.* 2019; 38: 1031–1035.
41. Savignac H. M., Corona G., Mills H., Chen L., Spencer J. P., Tzortzis G., Burnet P. W. Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine. *Neurochem. Int.* 2013; 63: 756–764.
42. Numakawa T., Suzuki S., Kumamaru E., Adachi N., Richards M., Kunugi H. BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histol. Histo-pathol.* 2010; 25: 237–258.
43. Keshavarzian A., Green S. J., Engen P. A., Voigt R. M., Naqib A., Forsyth C. B., Mutlu E., Shannon K. M. Colonic Bacterial Composition in Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* 2015; 30: 1351–1360.
44. Unger M. M., Spiegel J., Dillmann K. U., Grundmann D., Philippot H., Burmann J., Fassbender K., Schwierz A., Schafer K. H. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat. D.* 2016; 32: 66–72.
45. Rajkumar H., Kumar M., Das N., Kumar S. N., Challa H. R., Nagpal R. Effect of Probiotic Lactobacillus salivarius UBL S22 and Prebiotic Fructo-oligosaccharide on Serum Lipids, Inflammatory Markers, Insulin Sensitivity, and Gut Bacteria in Healthy Young Volunteers: A Randomized Controlled Single-Blind Pilot Study. *J. Cardiovasc. Pharm.* 2015; 20: 289–298.
46. Yu Q. J., Yu S. Y., Zuo L. J., Lian T. H., Hu Y., Wang R. D., Piao Y. S., Guo P., Liu L., Jin Z., et al. Parkinson disease with constipation: Clinical features and relevant factors. *Sci. Rep. UK.* 2018; 8: 567.
47. Chen H. L., O'Reilly E., McCullough M. L., Rodriguez C., Schwarzschild M. A., Calle E. E., Thun M. J., Ascherio A. Consumption of dairy products and risk of Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.* 2007; 165: 998–1006.
48. Hughes K. C., Gao X., Kim I. Y., Wang M. L., Weiskopf M. G., Schwarzschild M. A., Ascherio A. Intake of dairy foods and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2017; 89: 46–52.
49. Minato T., Maeda T., Fujisawa Y., Tsuji H., Nomoto K., Ohno K., Hirayama M. Progression of Parkinson's disease is associated with gut dysbiosis: Two-year follow-up study. *PLoS ONE.* 2017; 12.
50. Шендеров Б. А., Ткаченко Е. И., Лазебник Л. Б., Ардатская М. А., Синица А. В., Захарченко М. М. Метабиотики – новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018; Выпуск 151, № 3.
51. Santos S. F., de Oliveira H. L., Yamada E. S., Neves B. C., Pereira A. The Gut and Parkinson's Disease – A Bidirectional Pathway. *Front. Neurol.* 2019; 10.
52. Sun M. F., Shen Y. Q. Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's Disease. *Ageing Res. Rev.* 2018; 45: 53–61.
53. Kho Z. Y., Lal S. K. The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 1835.
54. Perez-Pardo P., Kliest T., Dodiya H. B., Broersen L. M., Garssen J., Keshavarzian A., Kraneveld A. D. The gut-brain axis in Parkinson's disease: Possibilities for food-based therapies. *Eur. J. Pharm.* 2017; 817: 86–95.

