



А.О. ВАСИЛЕВИЧ

Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова

Роль кишкової мікробіоти в патогенезі хвороби Паркінсона: механізм впливу та перспективи терапії (огляд літератури)

Хвороба Паркінсона (ХП) є другим за поширеністю нейродегенеративним захворюванням у світі та має значний соціально-медичний тягар, зважаючи на стрімке зростання кількості випадків у зв'язку зі старінням населення. Сучасні дослідження свідчать, що ключову роль у патогенезі ХП відіграють порушення роботи кишково-мозкової осі, зокрема дисбаланс мікробіоти. Підтверджується гіпотеза, що патологічний процес може починатися в ентеричній нервовій системі під впливом зовнішніх чинників, із подальшим поширенням агрегованого α -синуклеїну до центральної нервової системи через блукаючий нерв.

Дисбіоз кишечника розглядається як один із ранніх тригерів хвороби, що сприяє розвитку системного та нейрозапалення. Зміни у складі мікробіоти ведуть до підвищеної проникності кишкової стінки, активації імунної відповіді та надмірного продукування прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α , IL-1 β). Це запускає процеси нейродегенерації, зокрема загибель дофамінергічних нейронів чорної субстанції, що клінічно проявляється руховими та немоторними симптомами ХП. Окрім того, мікробіота впливає на синтез коротколанцюгових жирних кислот та нейромедіаторів, які безпосередньо беруть участь у регуляції роботи головного мозку.

Поглиблене розуміння ролі мікробіоти у патогенезі ХП відкриває нові перспективи терапії. Вивчається застосування пробіотиків, пребіотиків, трансплантації фекальної мікробіоти, а також фармакологічних стратегій, спрямованих на модифікацію кишково-мозкової осі. Попри перспективні результати експериментальних і клінічних досліджень, ефективність цих підходів поки що недостатньо доведена, що підкреслює потребу у масштабних рандомізованих випробуваннях.

Таким чином, кишечник і його мікробіота з одного боку розглядаються як додатковий патогенетичний фактор, а з іншого — як потенційна терапевтична мішень, здатна змінити перебіг хвороби Паркінсона та відкрити нові можливості для персоналізованої медицини.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, нейрозапалення, нейродегенерація, кишкова мікробіота.

Актуальність дослідження взаємозв'язку між кишковою мікробіотою та нейродегенеративними захворюваннями

Хвороба Паркінсона (ХП) є одним із найпоширеніших нейродегенеративних захворювань у світі. За оцінками експертів, у світі налічується понад 4 млн пацієнтів із цією хворобою. За прогнозами, до 2040 р. їхня кількість може збільшитися до 14,2 млн через стрімке старіння населення [1].

За даними Міністерства охорони здоров'я, в Україні зареєстровано понад 23 тис. осіб із ХП, або 61,4 на 100 тис. населення. Щорічно цей діагноз установлюють близько 2500 пацієнтам [1].

Дані про поширеність ХП в європейських країнах варіюють залежно від країни та методів дослідження, але загалом спостерігається тенденція до збільшення кількості випадків у зв'язку зі старінням населення. Наприклад, у деяких європейських країнах показники поширеності становлять 120—180 випадків на 100 тис. населення [1].

Наведені дані свідчать про актуальність розробки ефективних методів профілактики, діагностики та лікування ХП як на глобальному, так і на національному рівні [1].

Огляд сучасних гіпотез щодо патогенезу хвороби Паркінсона

Агрегація α -синуклеїну

Альфа-синуклеїн — неструктурований білок, який кодується геном SNCA (розташований на довгому плечі 4-ї хромосоми). Міститься переважно в головному мозку, рідше — у серці, м'язах та інших тканинах. У головному мозку α -синуклеїн розташований на пресинаптичних закінченнях (вивільняють нейромедіатори із синаптичних везикул). У здоровій нервовій системі α -синуклеїн бере участь у міжнейронній передачі. Це забезпечує скоординованість рухів, належний контроль над функціями тіла тощо.

При ХП α -синуклеїн із розчинного функціонального білка перетворюється на агрегований, накопичення якого призводить до утворення тілець Леві, що є характерною ознакою ХП [26, 27].

Мітохондріальна дисфункція

Порушення функції мітохондрій призводить до окисного стресу та загибелі нейронів. Виділяють кілька механізмів впливу мітохондріальної дисфункції на розвиток ХП.

1. Мітохондрії виконують функцію виробництва АТФ шляхом окисного фосфорилування. Дофамінергічні нейрони мають високу потребу в енергії через складну аксональну арборизацію та тривалу нейротрансмісію. Мітохондріальна дисфункція призводить до зниження виробництва АТФ, що зменшує енергетичні можливості нейронів і, відповідно, погіршує їхнє функціонування та виживання. Дефіцит енергії робить нейрони сприйнятливішими до стресу й дегенерації [9, 12, 36].
2. У результаті окисного фосфорилування мітохондріями можуть виділятися активні форми кисню (АФК) як побічні продукти. При ХП дефектна функція мітохондрій призводить до надлишкового виробництва АФК, які пошкоджують ліпіди, білки та ДНК, зокрема мітохондріальну ДНК (мтДНК), підсилюючи мітохондріальну дисфункцію, що створює хибне коло. Перекисне окиснення ліпідів і неправильне згортання білків спричинюють загибель нейронів [9, 12, 36].
3. Порушення динаміки мітохондрій (поділу, злиття та мітофагії) може призвести до розвитку ХП. Мітохондріальна динаміка (поділ та злиття) підтримує якість і розподіл мітохондрій. Хвороба Паркінсона пов'язана з аномальним поділом/злиттям мітохондрій, що призводить до появи фрагментованих і дисфункціональних мітохондрій. Мітофагія (автофагічне видалення пошкоджених мітохондрій) порушується, що спричинює накопичення дисфункціональних мітохондрій.

Сімейні форми ХП пов'язані з мутаціями в генах, які регулюють мітофагію (*PINK1* і *Parkin*) [31, 36].

4. Дефіцит комплексу I (НАДН: убіхіноноксидоредуктази) у ланцюзі транспорту електронів є ознакою мітохондріальної дисфункції при ХП і призводить до неефективного транспорту електронів, зниженого синтезу АТФ і збільшення виділення АФК. Спостерігається в нейронах чорної субстанції та периферичних тканинах (наприклад, тромбоцитах, м'язових біоптатах) пацієнтів із ХП [9, 12, 24, 36].
 5. Альфа-синуклеїн порушує функцію мітохондрій: безпосередньо зв'язується з мітохондріями, руйнуючи мембрани, пригнічує активність комплексу I, порушує мітохондріальний транспорт уздовж аксонів [31].
 6. Пошкодження мтДНК порушує синтез мітохондріальних білків, необхідних для функціонування дихального ланцюга. Соматичні мутації в мтДНК накопичуються з віком і більш поширені в нейронах при ХП [5, 9, 12].
 7. MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, нейротоксин) і ротенон (пестицид) індукують PD-подібну патологію на тваринних моделях через інгібування комплексу I. Це підтверджує зв'язок між мітохондріальними токсинами в доквіллі та розвитком ХП [5].
- Також виділено ще кілька генів, пов'язаних із ХП [9, 12, 31, 35, 37]:
- *PINK1* — запускає мітофагію через залучення *Parkin* (клітинного білка, що кодується геном *PARK2*) до пошкоджених мітохондрій;
 - *Parkin* — позначає пошкоджені мітохондрії для автофагічної деградації;
 - *DJ-1* — захищає мітохондрії від окисного стресу;
 - *LRRK2* — впливає на морфологію та динаміку мітохондрій.

Нейрозапалення

Локальна активована мікроглія та інфільтрація резидентних імунних клітин мозку призводять до тривалого нейрозапалення через вивільнення прозапальних цитокінів, які можуть пошкоджувати нейрони та підтримувати прогресування ХП [32].

Вважається, що нейрозапалення є основною рушійною силою ініціювання ХП. Активована мікроглія вивільняє прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), ІЛ-1 β), які призводять до пошкодження дофамінергічних нейронів. Підвищена кишкова проникність і кишкове запалення можуть відігравати певну роль в активації запальних процесів у головному мозку [32].

У міру прогресування хвороби хронічне нейрозапалення стає вторинним чинником, який прискорює втрату нейронів. Активація мікроглії порушується, що призводить до стійкого окисного стресу, руйнування гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) і подальшого накопичення α -синуклеїну. На

цій стадії нейродегенерація, спричинена запаленням, здебільшого незворотна [32].

Роль кишкової мікробіоти

У пацієнтів із ХП спостерігається значне порушення складу кишкової мікрофлори, зокрема зменшення кількості корисних бактерій, що продукують коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), наприклад, бутират. Ці метаболіти мікробіоти необхідні для підтримання цілісності кишкового бар'єра, регуляції енергії клітин і синтезу нейромедіаторів (серотонін, дофамін) [2, 22].

Крім того, зміни в мікробіоті можуть впливати на біодоступність нейромедіаторних попередників (тирозину і триптофану), необхідних для синтезу дофаміну — основного нейромедіатора, дефіцит якого лежить в основі моторних симптомів ХП. Отже, порушення мікробного складу кишечника може опосередковано впливати на функціонування дофамінергічних систем головного мозку [15].

Чи може хвороба Паркінсона починатися в кишечнику? Останні дослідження активно підтримують гіпотезу про те, що ХП може починатися в кишечнику, зокрема в ентеричній нервовій системі (ЕНС), задовго до появи моторних симптомів. Вважається, що патологічний α -синуклеїн може спочатку формуватися в ЕНС під впливом зовнішніх чинників (токсини або інфекції) і поширюватися в центральну нервову систему (ЦНС) через блукаючий нерв під час «передачі білкових агрегатів» [4].

Як впливає дисбіоз кишечника на нейрозапалення та нейродегенерацію? Важливу роль у патогенезі ХП відіграє дисбіоз кишечника, який може модулювати системне запалення та нейрозапалення. Порушення балансу кишкової мікробіоти може активувати імунну систему, спричинивши хронічне запалення, що призводить до загибелі дофамінергічних нейронів у мозку. До механізмів цього процесу належать підвищена проникність кишкової стінки («leaky gut»), активація мікроглії та продукція прозапальних цитокінів [17].

Які терапевтичні стратегії можуть модулювати мікробіоту для впливу на перебіг ХП? З огляду на роль мікробіоти в патогенезі ХП, розробляються нові терапевтичні методи, спрямовані на її модифікацію. Зокрема використання пробіотиків, пребіотиків і трансплантації фекальної мікробіоти (ТФМ) розглядають як потенційний спосіб впливу на перебіг хвороби. Ці підходи спрямовані на зменшення запалення, поліпшення кишкового бар'єра та нормалізацію метаболітів мікробіоти, що можуть впливати на мозкову функцію [22, 32].

Хвороба Паркінсона та її патогенез

Хвороба Паркінсона — це клініко-патологічний синдром, при якому мають місце асиметричне уповільнення рухів (брадிகінезія), що прогресує, ригідність, тремор і порушення ходи, пов'язані з втраченою нейронів й утворенням α -синуклеїновмісних

білкових агрегатів у нейронах чорної субстанції, відомих як тільця Леві та нейрити Леві [6, 25, 38].

Основні аспекти патогенезу хвороби Паркінсона:

- **збільшення експресії гена SNCA.** Надмірна експресія α -синуклеїну, зумовлена мутаціями або дуплікаціями гена SNCA, призводить до накопичення цього білка в нейронах. Це спричинює утворення агрегатів, які відіграють провідну роль у клітинній дисфункції та загибелі дофамінергічних нейронів у чорній субстанції [25];
- **агрегація α -синуклеїну.** Останній має здатність до патологічного згортання, формуючи токсичні олігомери та фібрилярні структури (тільця Леві). Ці агрегати спричинюють порушення клітинних процесів, зокрема функціонування синапсів, і нейрональну токсичність [25—27];
- **мітохондріальна дисфункція.** Порушення функції мітохондрій, зокрема зниження активності комплексу I дихального ланцюга, призводить до зменшення вироблення АТФ, підвищення рівня реактивних форм кисню та порушення кальцієвого гомеостазу. Це спричинює окисний стрес і загибель нейронів [5, 9, 12, 36];
- **порушення ендосомно-лізосомального транспорту.** Мутації в генах LRRK2 і VPS35 призводять до порушення фосфорилування Rab-білків, що впливає на нормальне функціонування ендосом та лізосом. У результаті знижується здатність клітин до деградації білків і відповідь на uszkodження мембран, що спричинює накопичення α -синуклеїну [25];
- **лізосомальна дисфункція.** Порушення деградації α -синуклеїну через дефекти в лізосомальній системі (наприклад, при мутаціях гена GBA1, що кодує β -глюкоцереброзидазу) призводить до накопичення токсичних форм білка в клітинах [25];
- **імунна активація та нейрозапалення.** Агрегати α -синуклеїну, мітохондріальні антигени й бактеріальні ендотоксини можуть активувати як вроджену, так і адаптивну імунну систему. Це спричинює нейрозапалення та прогресування нейродегенерації через хронічну активацію мікроглії та вивільнення прозапальних цитокінів [25, 32];
- **поширення α -синуклеїну між клітинами (cell-to-cell spread).** Патологічні форми α -синуклеїну можуть передаватися від клітини до клітини через синапси або в позаклітинних везикулах, що спричинює поширення патологічного процесу в мозку [25, 39].

Вісь головний мозок—кишечник та її роль у патогенезі хвороби Паркінсона

Вісь головний мозок—кишечник — це двонаправлений зв'язок між ЦНС і ЕНС, який з'єднує емоційні та когнітивні центри мозку з периферичними кишковими функціями, що забезпечуються ендокринною та імунною системами, епітелієм

кишечника, головним мозком. До складу осі входять кілька компонентів нервової системи (головний і спинний мозок, вегетативна нервова система, ЕНС, вісь гіпоталамус—гіпофіз—наднирники) [20, 21].

Вегетативна система (симпатичні та парасимпатичні відділи) керує як аферентними сигналами, що виникають із просвіту та передаються через ентеральний, спінальний і вагусний шляхи до ЦНС, так і еферентними сигналами від ЦНС до ЕНС та стінки кишки [17, 21].

Блукаючий нерв, який іннервує кишковий тракт до лівого вигину ободової кишки, вважається датчиком метаболітів мікробіоти й передає цю інформацію в мозок [4].

Вісь гіпоталамус—гіпофіз—наднирники є частиною лімбічної системи, яка координує адаптацію до стресу через секрецію кортизолу — основного гормона стресу, що впливає на метаболічні процеси (зокрема мозкові) [17, 20].

Як нейронна мережа з міжентерального та підслизового сплетень ЕНС містить нейрони й ентеральні гліальні клітини, подібні до астроцитів ЦНС [17].

До гуморальних компонентів кишково-мозкової осі належать ентероендокринні клітини (ЕЕК), імунна система слизової оболонки та метаболіти мікробіоти. Зокрема, ЕЕК секретують грелін і серотонін (5-НТ), що регулюють функціонування кишечника й мозку. Кишковий епітелій формує бар'єр для захисту від патогенів і забезпечення обміну речовинами. Щільні з'єднання (клаудіни, оклюдіни) є компонентами бар'єра кишкового епітелію, контролюють його проникність і зазнають впливу мікробіоти та її метаболітів. Усі ці елементи можуть змінюватися при ХП [17, 20].

Виділяють кілька механізмів впливу мікробіоти на ЦНС:

- 1) мікробіота кишечника (МК) безпосередньо взаємодіє з ЦНС, активуючи первинні аферентні нейрони ЕНС, які передають сигнали до головного мозку через волокна блукаючого нерва, що іннервують кишечник і проксимальний відділ ободової кишки;
- 2) залежно від складу МК спричинює вивільнення різних цитокінів, формуючи специфічний їхній профіль із переважанням прозапальних або протизапальних. Цитокіни, а також бактеріальні компоненти, зокрема ліпополісахарид (ЛПС), можуть впливати на мозок як через ЕНС і блукаючий нерв, так і потрапляючи в кровообіг;
- 3) МК синтезує молекули з нейроактивними властивостями, здатні модулювати функцію ЦНС, зокрема КЛЖК і нейромедіатори (γ -аміномасляна кислота (ГАМК), норадреналін, ацетилхолін, дофамін і серотонін) [6].

Порушення складу мікробіоти в пацієнтів

із хворобою Паркінсона: результати досліджень

Дослідження останніх років виявили значні зміни в складі кишкової мікробіоти в пацієнтів із ХП,

що вказує на можливий зв'язок між МК і патогенезом цього захворювання. Зокрема, дослідники з Каліфорнійського технологічного інституту встановили, що зміни в популяції мікроорганізмів або навіть самі кишкові бактерії можуть призвести до розвитку рухових порушень, характерних для ХП, або бути причиною їхнього виникнення [41].

У дослідженні на мишах із підвищеним виробленням α -синуклеїну, білка, пов'язаного з розвитком ХП, показано, що тварини без мікробіоти мали кращі результати рухових тестів порівняно з мишами з наявною мікрофлорою. Це свідчить про те, що бактерії регулюють розвиток захворювання і навіть необхідні для нього [41].

Крім того, встановлено, що КЛЖК, які виробляються бактеріями кишечника під час розщеплення клітковини, можуть активувати імунну відповідь у головному мозку. Уведення КЛЖК мишам без мікробіоти призводило до активації мікроглії, запалення в мозку та розвитку симптомів ХП [41].

Пересадка мікрофлори від пацієнтів із ХП мишам без власних бактерій спричиняла розвиток у них симптомів захворювання, що свідчить про важливу роль складу мікробіоти в патогенезі ХП [41]. Порушення в МК можуть призвести до розвитку ХП. Це відкриває нові перспективи для діагностики та лікування нейродегенеративного захворювання [28, 41].

Альфа-синуклеїнова патологія: чи починається хвороба Паркінсона в кишечнику?

*Гіпотеза Braak: транспортування
 α -синуклеїну з ентеричного нервового
сплетення в мозок*

У 2003 р. Н. Braak та співавт. висунули гіпотезу про те, що невідомий збудник (вірус або бактерія) у кишечнику може бути відповідальним за ініціацію спорадичної ХП. Вони розробили систему стадіювання ХП на основі специфічної моделі поширення α -синуклеїну. Також була запропонована гіпотеза щодо подвійного ураження, згідно з якою спорадична ХП починається в двох місцях: нейронах носової порожнини та нейронах кишечника й продовжується в топографічно передбачуваній послідовності в 6 стадій, під час яких поступово залучаються компоненти нюхової, вегетативної, лімбічної та соматомоторної систем. На 1—2-й стадіях патологія тільки Леві обмежується довгастим мозком/мостом і передніми нюховими структурами. На 3—4-й стадії чорна субстанція, інші ядра базального відділу середнього та переднього мозку, а також мезокортекс стають вогнищем спочатку незначних, а потім різких змін. Під час цієї фази захворювання, імовірно, клінічно маніфестує. На 5—6-й стадіях ураження з'являються в неокортексі [6, 16, 30, 38, 39].

Експериментальні та клінічні докази поширення патологічного α -синуклеїну через блукаючий нерв

Характерною ознакою ХП є загибель дофамінергічних нейронів чорної субстанції та утворення тілець Леві, основним компонентом яких є α -синуклеїн. Відповідно до гіпотези Н. Braak та співавт., патологічний α -синуклеїн може поширюватися з ЕНС у головний мозок через ретроградний транспорт блукаючого нерва. В експериментальній моделі з використанням тканинного лізату мозку людини, ураженого ХП, та рекомбінантного α -синуклеїну доведено, що різні форми α -синуклеїну транспортуються через блукаючий нерв, досягаючи його дорсального моторного ядра. Динамічні дослідження виявили залучення швидких та повільних компонентів аксонального транспорту в переміщення агрегованого α -синуклеїну, що підтверджує роль мікротрубочок у його нейрональній транслокації. Отримані дані надають перші експериментальні докази того, що патологічний α -синуклеїн може поширюватися від кишечника до мозку, що має важливе значення для розуміння патогенезу ХП [16, 23].

Взаємозв'язок кишкової мікробіоти, нейрозапалення та нейродегенерації

Кишкова мікробіота відіграє значну роль у регуляції взаємозв'язку між травною системою та ЦНС через механізми, об'єднані в поняття «кишково-мозкова вісь». Вплив мікробіоти на нейрозапалення та нейродегенерацію здійснюється шляхом синтезу нейромедіаторів (ацетилхоліну, катехоламінів, ГАМК, гістаміну, серотоніну), модулювання імунної відповіді, продукування метаболітів і зміни складу мікробіоти [17, 20].

Одним із ключових механізмів впливу мікробіоти на нейрозапалення є регуляція рівня прозапальних і протизапальних цитокінів. Порушення балансу між цими медіаторами може спричинити хронічне запалення та нейродегенеративні процеси. Наприклад, підвищена проникність кишкового бар'єра призводить до неконтрольованого потрапляння бактеріальних компонентів, токсичних метаболітів і запальних факторів у системний кровотік, що спричинює системне запалення, підвищення рівня циркулюючих прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-18 і ФНП- α). Проникнення цих факторів крізь ГЕБ ініціює продукцію прозапальних цитокінів у мозку, що призводить до розвитку нейрозапалення [20].

Метаболіти МК також відіграють важливу роль у патогенезі нейродегенеративних захворювань. Зокрема, КЛЖК (ацетат, пропіонат і бутират) регулюють проникність ГЕБ, впливають на нейропластичність, модулюють розвиток мікроглії та нейротрансмісію. Крім того, вони беруть участь у регуляції продукції та міграції імунних клітин (нейтрофілів і Т-лімфоцитів), що безпосередньо впливає на рівень нейрозапалення [17, 20].

Окрім КЛЖК, інші метаболіти МК можуть бути нейроактивними сполуками. Деякі види *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* продукують ГАМК й ацетилхолін, тоді як *Streptococcus*, *Enterococcus* та *Escherichia* сприяють синтезу серотоніну, понад 90 % якого виробляється в кишечнику. Дофамін і норадреналін можуть продукуватися бактеріями родів *Lactobacillus*, *Serratia*, *Bacillus*, *Morganella* та *Klebsiella*. Крім того, мікробіота сприяє синтезу нейропротекторних вітамінів (вітаміни К, В₂, В₉ та В₁₂), які позитивно впливають на функціонування ЦНС [20].

Можливі терапевтичні стратегії

Випробування препаратів для патогенетичного лікування хвороби Паркінсона

Жоден із нейропротекторних підходів, спрямованих на модифікацію перебігу ХП, не продемонстрував ефективності у фазі III клінічних випробувань. Однак із розширенням розуміння молекулярних механізмів патогенезу ХП визначено нові перспективні терапевтичні мішені [13]. Одним із провідних напрямів є вплив на α -синуклеїн, зокрема за допомогою антисмислових олігонуклеотидів, які знижують експресію гена SNCA. Розробляють також антиагрегаційні сполуки (anle138b, NPT200-11), які продемонстрували перспективність у доклінічних дослідженнях, але нині перебувають лише на ранніх стадіях клінічних випробувань. Імунізація проти α -синуклеїну (активна й пасивна) показала обмежені результати в клінічних умовах, незважаючи на позитивні дані експериментальних моделей [39].

Окремий напрям становить використання засобів, що впливають на функцію мітохондрій і зменшення окисного стресу (інозин, коензим Q10), які не досягли первинних кінцевих точок у клінічних дослідженнях. Триває дослідження урсодезоксихолєвої кислоти як потенційного мітохондріального протектора [13].

Серед імуномодулювальних стратегій розглядали протизапальні препарати (міноциклін, піоглітазон), але вони не продемонстрували значущої клінічної ефективності. Сарграмостим (GM-CSF) у фазі I клінічних досліджень показав здатність підвищувати рівень Т-регуляторних клітин, що потребує вивчення. Тривають випробування азатіоприну як імуносупресанта [40].

Важливим напрямом залишаються генетично орієнтовані стратегії терапії, зокрема модулятори глюкоцереброзидази (GCase), такі як амброксол і LTI-291, а також генотерапевтичні підходи для пацієнтів із мутацією *GBA1*. Натомість препарат венглустат, спрямований на зменшення накопичення субстрату в лізосомах, не продемонстрував ефективності у фазі II. Для пацієнтів із мутацією гена *LRRK2* розробляють антисмислові олігонуклеотиди та пероральні інгібітори кіназ [18].

Низька ефективність більшості випробувань може бути зумовлена недостатнім розумінням патогенезу ХП, недосконалим підбором пацієнтів, втручанням на запізнілих стадіях, короткою тривалістю досліджень і обмеженнями використовуваних клінічних показників ефективності. Подальший розвиток генетичних і патогенетичних маркерів дасть змогу поліпшити стратифікацію пацієнтів і вибір мішеней для терапії, що відкриває нові перспективи для розробки ефективних нейропротекторних підходів до терапії ХП.

Сучасні підходи до симптоматичного лікування хвороби Паркінсона

Фармакотерапія ХП залишається переважно симптоматичною через відсутність доведених терапій, що модифікують перебіг захворювання, що особливо важливо з огляду на клінічну гетерогенність і варіабельність прогресування ХП. Основним засобом лікування моторних симптомів залишається леводопа (L-допа), яка є попередником дофаміну й застосовується в комбінації з карбидопою, бенсеразидом або інгібіторами катехол-О-метилтрансферази (КОМТ) для підвищення її біодоступності в ЦНС. Проте терапія L-допою часто супроводжується побічними ефектами (шлунково-кишкові розлади та розвиток брадикінезії) [19].

Крім того, у лікуванні моторних порушень використовують інгібітори моноаміноксидази типу В (селегілін, разагілін), агоністи дофаміну, антихолінергічні, антиглутаматергічні засоби. Лікування немоторних симптомів (когнітивні порушення та деменція) здійснюється інгібіторами холінергестерази (донепезил, ривастигмін) і антагоністами NMDA-рецепторів (мемантин) [19].

Незважаючи на доступні симптоматичні стратегії, у пацієнтів із середньотяжкою та прогресивною формою хвороби часто спостерігаються моторні флуктуації, дискінезії та зменшення ефективності L-допи, що значно знижує якість життя. У зв'язку з цим для пацієнтів із медикаментозно-рефрактерним тремором або важкими моторними коливаннями застосовують методи пристроєвої терапії (device-aided therapies), зокрема глибоку стимуляцію мозку (deep brain stimulation, інфузію кишкового гелю леводопа-карбидопа та підшкірні ін'єкції апоморфіну [19].

Вплив пробіотиків, пребіотиків і дієти на мікробіоту та симптоми хвороби Паркінсона

Кишкову мікробіоту розглядають як важливий індикатор ранньої діагностики ХП і перспективну мішень для терапевтичного втручання. Збільшується кількість доказів того, що відновлення кишкового гомеостазу за допомогою пробіотиків може сприяти поліпшенню моторних і немоторних симптомів ХП (закрепів, запалення та нейродегенерації) [10].

Одним із перспективних препаратів є пробіотична суспензія «Symprove™», яка на відміну від інших комерційних пробіотиків стійка до кислого

середовища шлунка та демонструє здатність відновлювати бар'єрну функцію кишечника. У недавньому експериментальному дослідженні ефективність «Symprove™» була оцінена на тваринній моделі ХП. Установлено, що застосування «Symprove™» сприяє зменшенню нейрозапалення, підтримує цілісність кишечника та модифікує склад МК. Також зареєстровано позитивний вплив на рівень КЛЖК і цитокінів у плазмі [33].

Крім того, лікування «Symprove™» запобігало втраті тирозингідроксилази (ТН)-позитивних нейронів у смугастому тілі, що свідчить про нейропротекторний ефект. Отримані результати демонструють потенціал пробіотичних інтервенцій як додаткового підходу в терапії ранніх стадій ХП із можливим впливом на уповільнення прогресування нейродегенеративних процесів [33].

Можливість трансплантації фекальної мікробіоти як експериментальний підхід

Фінські вчені провели подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження для оцінки безпечності й ефективності ТФМ у пацієнтів із ХП. Учасники отримували одноразову трансплантацію під час колоноскопії. Результати аналізували протягом 12 міс. Дослідження показало, що ТФМ є безпечною процедурою, але не спричинює значущого поліпшення моторних і немоторних симптомів. Також зареєстровано вищу частоту шлунково-кишкових побічних ефектів у групі ТФМ. Автори вказують на необхідність проведення досліджень, зокрема з урахуванням складу мікробіоти донора та підходів до підготовки кишечника [34].

Ще одне дослідження було проведено американськими вченими з червня 2019 до травня 2020 р. в Університеті Техасу (США). Вони провели пілотне дослідження для оцінки безпечності, переносності й ефективності багаторазової ТФМ у пацієнтів із легким і помірним перебігом ХП [32]. У випробуванні взяли участь 12 пацієнтів віком 55—80 років із діагностованою ХП і запорами. Пацієнти отримували ТФМ у вигляді ліофілізованих капсул двічі на тиждень протягом 12 тиж (24 дози). Усім учасникам проводили ретельний моніторинг упродовж року (аналіз МК, моторних функцій і немоторних симптомів ХП) [11].

Результати показали, що ТФМ добре переносилася, не спричинювала серйозних побічних ефектів і сприяла збільшенню різноманітності МК. Поліпшення симптомів запору спостерігали в більшості учасників, але значущих змін у моторних чи немоторних виявах ХП не зафіксовано. Автори зазначили необхідність проведення великих досліджень для оцінки віддаленого впливу ТФМ на перебіг ХП [11].

Перспективи фармакологічного впливу на кишково-мозкову вісь пацієнтів із хворобою Паркінсона

Дизрегуляція кишково-мозкової осі є важливою ланкою патогенезу ХП, що відкриває нові

можливості для розробки терапевтичних стратегій. Взаємодія між МК, імунною системою та ЦНС спричинює нейрозапальні процеси, які можуть призвести до прогресування нейродегенерації. Фармакологічне втручання, спрямоване на модуляцію кишково-мозкової осі, потенційно здатне впливати на моторні та немоторні симптоми ХП [21].

Одним із перспективних напрямів є застосування пробіотиків, пребіотиків і симбіотиків, здатних нормалізувати дисбіоз та зменшити системне запалення. Дослідження показують, що введення специфічних штамів бактерій може сприяти поліпшенню функції бар'єра кишечника та зниженню рівня прозапальних цитокінів, що зменшує нейрозапалення в пацієнтів із ХП [21, 33].

Іншим перспективним підходом є використання фармакологічних агентів, що модулюють сигнальні шляхи, пов'язані з мікробіотою. Зокрема, інгібітори Toll-подібних рецепторів (TLR) або модулятори сигнальних каскадів PI3K/AKT/NF-κB можуть зменшувати активацію мікроглії та продукцію α-синуклеїну в кишечнику й мозку [21].

Розробка та застосування потенційної терапії, спрямованої на усунення мітохондріальної дисфункції

Мітохондріальна дисфункція є одним із провідних механізмів патогенезу ХП і, відповідно, потенційною терапевтичною мішенню патогенетичного лікування ХП. Перспективними терапевтичними підходами є підсилення мітохондріального біогенезу, використання антиоксидантів, модуляція реакції мітохондріального розгорнутого білка (UPRmt) та застосування генних технологій для відновлення функції мітохондрій. Одним із найдосліджуваних напрямів є використання нікотинамід рибозиду (NR) і коензиму Q10, які можуть поліпшити мітохондріальний метаболізм і знизити рівень окисного стресу. Їхній нейропротекторний потенціал активно вивчається в клінічних випробуваннях. Крім того, застосування антиоксидантів, таких як N-ацетилцистеїн і мітоQ, спрямоване на зменшення ушкодження нейронів, спричиненого накопиченням АФК [3, 7, 37].

Ще одним перспективним підходом є модуляція реакції мітохондріального розгорнутого білка, що

передбачає використання таких сполук, як урсодезоксихолева кислота й активатори АМРК. Ці сполуки сприяють відновленню механізмів контролю якості білків, що може позитивно впливати на виживаність нейронів. Застосування генетичних технологій, зокрема редагування генів *PINK1* і *Parkin* за допомогою CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), відкриває нові можливості для корекції дисфункцій мітохондріальної системи й поліпшення процесів мітофагії [29, 37].

У перспективі клінічне впровадження зазначених стратегій може ґрунтуватися на персоналізованому підході до лікування ХП, що передбачає скринінг мітохондріальної функції в пацієнтів для індивідуального підбору терапії. Однак до широкого застосування запропонованих методів необхідно провести великі клінічні випробування, які дадуть змогу оцінити їхню довгострокову ефективність і безпечність. Фармакологічне втручання в процеси мітохондріальної дисфункції відкриває нові можливості для розробки патогенетичних методів лікування ХП і може відігравати ключову роль у сповільненні нейродегенеративних процесів [3].

Висновки

Проаналізовано роль КМ у патогенезі ХП і можливі терапевтичні підходи, спрямовані на модифікацію її складу. Установлено, що дисбіоз кишечника може призвести до прогресування ХП через механізми нейрозапалення, порушення бар'єрної функції кишечника та вплив на нейромедіаторні системи.

Розглянуто сучасні експериментальні та клінічні дослідження, які демонструють потенціал використання пробіотиків, пребіотиків і ТФМ для корекції мікробного дисбалансу в пацієнтів із ХП. Попри перспективність цих підходів, їхня ефективність залишається недостатньо підтвердженою у великих клінічних випробуваннях, що вказує на необхідність проведення відповідних досліджень.

Майбутні дослідження мають бути спрямовані на визначення оптимальних бактеріальних штамів для терапії ХП.

Важливим є розвиток персоналізованих стратегій лікування з урахуванням індивідуальних особливостей мікробіому пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Центр Громадського здоров'я. 11 квітня — Всесвітній день боротьби з хворобою Паркінсона [Internet]. 2023 Apr 11 [cited 2025 Oct 2]. Available from: <https://phc.org.ua/news/11-kvitnya-vsvesvitniy-den-borotbi-z-khvoroboyu-parkinsona>.
2. Aho VTE, Pereira PAB, Voutilainen S, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, et al. Gut microbiota in Parkinson's disease: Temporal stability and relations to disease progression. *EBioMedicine*. 2019;44:691-707. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.05.064.
3. Bagheri S, Haddadi R, Saki S, et al. Neuroprotective effects of coenzyme Q10 on neurological diseases: A review article. *Front Neurosci*. 2023;17:1188839. doi: 10.3389/fnins.2023.1188839.
4. Borghammer P, Van Den Berge N. Brain-first versus gut-first Parkinson's disease: A hypothesis. *J Parkinsons Dis*. 2019;9(S2):S281-95. doi: 10.3233/JPD-191721.
5. Bose A, Beal MF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016;139(S1):216-31. doi: 10.1111/jnc.13731.
6. Braak H, Del Tredici K. Pathophysiology des sporadischen Morbus Parkinson. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2010;78(Suppl 1):S2-4. doi: 10.1055/s-0029-1245179.
7. Brakedal B, Dölle C, Riemer F, et al. The NADPARK study: A randomized phase I trial of nicotinamide riboside supplementation in Parkinson's disease. *Cell Metab*. 2022;34(3):396-407. doi: 10.1016/j.cmet.2022.02.001.
8. Caramiello AM, Pirota V. Novel therapeutic horizons: SNCA targeting in Parkinson's disease. *Biomolecules*. 2024;14(8):949. doi: 10.3390/biom14080949.
9. Choong C-J, Mochizuki H. Involvement of mitochondria in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(23):17027. doi: 10.3390/ijms242317027.
10. Czarnik W, Fularski P, Gajewska A, et al. The role of intestinal microbiota and diet as modulating factors in the course of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Nutrients*. 2024;16(2):308. doi: 10.3390/nu16020308.
11. DuPont HL, Suescun J, Jiang ZD, et al. Fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease — A randomized repeat-dose, placebo-controlled clinical pilot study. *Front Neurol*. 2023;14:1104759. doi: 10.3389/fneur.2023.1104759.
12. Exner N, Lutz AK, Haass C, Winkhofer KF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: Molecular mechanisms and pathophysiological consequences. *EMBO J*. 2012;31(14):3038-62. doi: 10.1038/emboj.2012.170.
13. Gonzalez-Robles C, Bandmann O, Schapira AHV. Neuroprotection in Parkinson disease. *Neurol Ther*. 2025. doi: 10.1007/s40120-025-00793-z.
14. Heintz-Buschart A, Pandey U, Wicke T, et al. The nasal and gut microbiome in Parkinson's disease and idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord*. 2018;33(1):88-98. doi: 10.1002/mds.27105.
15. Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT, et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Mov Disord*. 2017;32(5):739-49. doi: 10.1002/mds.26942.
16. Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol*. 2014;128(6):805-20. doi: 10.1007/s00401-014-1343-6.
17. Houser MC, Tansey MG. The gut-brain axis: Is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? *NPJ Parkinsons Dis*. 2017;3:3. doi: 10.1038/s41531-016-0002-0.
18. Hung AY, Schwarzschild MA. Approaches to disease modification for Parkinson's disease: Clinical trials and lessons learned. *Neurotherapeutics*. 2020;17(4):1393-405. doi: 10.1007/s13311-020-00964-w.
19. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):795-808. doi: 10.1136/jnnp-2019-322338.
20. Logsdon AF, Erickson MA, Rhea EM, Salameh TS, Banks WA. Gut reactions: How the blood-brain barrier connects the microbiome and the brain. *Exp Biol Med*. 2018;243(2):159-65. doi: 10.1177/1535370217743766.
21. Loh JS, Mak WQ, Tan LK, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):53. doi: 10.1038/s41392-024-01743-1.
22. Lubomski M, Davis RL, Sue CM. The gut microbiota: A novel therapeutic target in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Sep;66:265-266. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.08.010.
23. Menozzi E, Schapira AHV, Borghammer P. The gut-brain axis in Parkinson disease: emerging concepts and therapeutic implications. *Mov Disord Clin Pract*. 2025 [Epub ahead of print]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12275011/>
24. Mizuno Y, Ohta S, Tanaka M, et al. Deficiencies in complex I subunits of the respiratory chain in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;163(3):1450-5. doi: 10.1016/0006-291x(89)91141-8.
25. Morris HR, Pillantini MG, Sue CM, Williams-Gray CH. The pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet*. 2024;403(10423):293-304. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01478-2.
26. Nakamura T, Yamashita H, Takahashi T, Nakamura S. Activated Fyn phosphorylates alpha-synuclein at tyrosine residue 125. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;280(5):1085-92. doi: 10.1006/bbrc.2000.4253.
27. Nishioka K, Hattori N. Perspective of α -synuclein and Familial Parkinson's Disease. *Brain and Nerve*. 2020;72(2):119-29. doi: 10.11477/mf.1416201491.
28. Pereira PAB, Aho VTE, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, Scheperjans F. Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;38:61-7. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.026>.
29. Pinjala P, Tryphena KP, Prasad R, et al. CRISPR/Cas9 assisted stem cell therapy in Parkinson's disease. *Biomater Res*. 2023;27:46. doi: 10.1186/s40824-023-00381-y.
30. Rietdijk CD, Perez-Pardo P, Garsen J, van Wezel RJ, Kraneveld AD. Exploring Braak's hypothesis of Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2017;8:37. doi: 10.3389/fneur.2017.00037.
31. Ryan BJ, Hoek S, Fon EA, Wade-Martins R. Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's: From familial to sporadic disease. *Trends Biochem Sci*. 2015;40(4):200-10. doi: 10.1016/j.tibs.2015.02.003.
32. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell*. 2016;167(6):1469-82.e12. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.018.
33. Sancandi M, De Caro C, Cypate N, et al. Effects of a probiotic suspension Symprove™ on a rat early-stage Parkinson's disease model. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:986127. doi: 10.3389/fnagi.2022.986127.
34. Scheperjans F, Levo R, Bosch B, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of Parkinson disease: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2024;81(9):925-38. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.2305.
35. Shen L, Dettmer U. Alpha-synuclein effects on mitochondrial quality control in Parkinson's disease. *Biomolecules*. 2024;14(12):1649. doi: 10.3390/biom14121649.
36. Subramaniam SR, Chesselet MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2013;106-107:17-32. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.04.004.
37. Szunyogh S, Carroll E, Wade-Martins R. Recent developments in gene therapy for Parkinson's disease. *Mol Ther*. 2025;33(5):2052-64. doi: 10.1016/j.yymthe.2025.03.030.
38. Wood H. Parkinson disease pathology in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Neurol*. 2024;20(4):203. doi: 10.1038/s41582-024-00945-z.
39. Wu J, Li C-S, Huang W-Y, Zhou S-Y, Zhao L-P, Li T, Li M, Zhang M-X, Qiao C-M, Zhao W-J, Cui C, Shen Y-Q. Gut microbiota promote the propagation of pathologic α -syn from gut to brain in a gut-originated mouse model of Parkinson's disease. *Brain Behav Immun*. 2025;128:152-69. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2025.04.001>
40. Wyse RK, Isaacs T, Barker RA, Cookson MR, Dawson TM, Devos D, et al. Twelve years of drug prioritization to help accelerate disease modification trials in Parkinson's disease: The International Linked Clinical Trials initiative. *J Parkinsons Dis*. 2024;14(4):1123-37. doi: 10.3233/JPD-230363.
41. Zhang X, Tang B, Guo J. Parkinson's disease and gut microbiota: From clinical to mechanistic and therapeutic studies. *Transl Neurodegener*. 2023;12(1):59. doi: 10.1186/s40035-023-00392-8.

A.O. VASYLEVYCH

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

The role of gut microbiota in the pathogenesis of Parkinson's disease: mechanisms of influence and therapeutic perspectives (review)

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder worldwide and carries a significant social and medical burden, particularly due to the rapid increase in prevalence associated with global population aging. Recent research highlights the crucial role of gut-brain axis dysfunction, particularly microbiota imbalance, in the pathogenesis of PD. It is increasingly supported that the pathological process may originate in the enteric nervous system under the influence of external factors, with subsequent propagation of aggregated α -synuclein to the central nervous system via the vagus nerve.

Intestinal dysbiosis is considered an early trigger of the disease, contributing to systemic and neuroinflammation. Alterations in microbial composition increase intestinal permeability, activate immune responses, and promote excessive production of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β). These mechanisms initiate neurodegenerative processes, notably the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra, clinically manifesting with both motor and non-motor symptoms of PD. Moreover, the gut microbiota influences the synthesis of short-chain fatty acids and neurotransmitters directly involved in brain regulation.

A deeper understanding of the role of microbiota in PD pathogenesis opens new therapeutic perspectives. Current strategies under investigation include probiotics, prebiotics, fecal microbiota transplantation, and pharmacological approaches targeting the gut-brain axis. Despite encouraging findings from experimental and clinical studies, the efficacy of these interventions remains insufficiently proven, emphasizing the need for large-scale randomized controlled trials.

Thus, the gut and its microbiota are viewed not only as additional pathogenetic factors but also as potential therapeutic targets capable of modifying the course of Parkinson's disease and offering new opportunities for personalized medicine.

Keywords: Parkinson's disease, neuroinflammation, neurodegeneration, gut microbiota.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Василевич АО. Роль кишкової мікробіоти у патогенезі хвороби Паркінсона: механізм впливу та перспективи терапії (огляд літератури). Український неврологічний журнал. 2025;2:10-18. doi: 10.30978/UNJ2025-2-10.
- Vasylevych AO. (The role of gut microbiota in the pathogenesis of Parkinson's disease: mechanisms of influence and therapeutic perspectives (review)). Ukrainian Neurological Journal. 2025;2:10-18. <http://doi.org/10.30978/UNJ2025-2-10>. Ukrainian.