

УДК 616.858-008.6+612.338+612.82+616.34-008.87-07+579.2+577.24+612.017.1

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

© Илья Олегович Ищенко¹, Владислав Борисович Царакаев¹, Альбина Сергеевна Могилева¹, Михаил Сергеевич Некрасов¹, Сарнг Саналович Пюрвеев^{1, 2}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Институт экспериментальной медицины. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

Контактная информация: Сарнг Саналович Пюрвеев — ст. лаборант кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии.
E-mail: dr.purveev@gmail.com

Поступила: 03.02.2021

Одобрена: 18.03.2021

Принята к печати: 23.03.2021

Резюме: Болезнь Паркинсона (БП) — медленно развивающееся нейродегенеративное заболевание, в основе которого — поражение нервных клеток ствола головного мозга. По частоте встречаемости среди нейродегенеративных заболеваний БП занимает второе место после болезни Альцгеймера (БА). Патогенез БП неразрывно связан с осью микробиота–кишечник–мозг, составляющими компонентами которой являются центральная нервная система (ЦНС), нейроиммунная и нейроэндокринная системы, парасимпатический и симпатический отделы вегетативной нервной системы (ВНС) и микробиота кишечника. В обзоре особое внимание уделяется участию нарушений микробиоты кишечника в формировании БП. В настоящее время баланс оси микробиота–кишечник–мозг является одной из самых актуальных тем как в фундаментальной медицине, так и в клинической практике. Особое внимание в исследовании фундаментальных закономерностей развития БП необходимо уделять совершенствованию методов ее экспериментального моделирования. Среди химических веществ, используемых при моделировании БП, на первом месте «стоит» пестицид ротенон, который лучше остальных приводит к развитию похожих на БП изменений у животных в эксперименте. Новые экспериментальные и клинические данные о роли оси микробиота–кишечник–мозг в патогенезе БП позволяют обосновать целесообразность исследования возможности трансплантации фекальной микробиоты для лечения БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; паркинсонизм; клиническая картина; ось микробиота–кишечник–мозг; микрофлора кишечника; желудочно-кишечный тракт; нейровоспаление; нейротоксины; ротенон; 6-гидроксидофамин; цитокины.

THE ROLE OF GUT MICROBIOTA IN PATHOGENESIS OF PARKINSON'S DISEASE

© Ilya O. Ishchenko¹, Vladislav B. Tsarakaev¹, Albina S. Mogileva¹, Mikhail S. Nekrasov¹, Sarng S. Pyurveev^{1, 2}

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² Institute of Experimental Medicine, 197376, Saint-Petersburg, st. Academician Pavlov, 12

Contact information: Sarng S. Pyurveev — Senior Assistant Department of pathological physiology with immunopathology course.
E-mail: dr.purveev@gmail.com

Received: 03.02.2021

Revised: 18.03.2021

Accepted: 23.02.2021

Abstract: Parkinson's disease (PD) is a slow — developing neurodegenerative disease, which is based on damage to the nerve cells of the brain stem. According to the frequency of occurrence among neurodegenerative diseases, PD ranks second after Alzheimer's disease (AD). The pathogenesis of PD is inextricably linked to the microbiota–gut–brain axis, the components of which are the central nervous system (CNS), the neuroimmune and neuroendocrine systems, the parasympathetic and sympathetic divisions of the autonomic nervous system (ANS) and the gut microbiota. In the review, special attention is paid to the degree of participation of the intestinal microbiota in the formation of PD. Currently, the balance of the microbiota–gut–brain axis is one of the most relevant topics in both basic medicine and clinical practice. Special attention concerning research of fundamental peculiarities of PD development should be paid to improving the tools of its experimental modelling. Among chemical substances used to model PD the first place is taken by pesticide rotenon to be the best to cause the development of PD like alternations in animals on experiment.

New data received in the course of experimental and clinical research of the role of the axis microbiota–gut–brain in PD pathogenesis allow to ground the expediency of research of the means of fecale microbiota transplantation in PD treatment.

Key words: Parkinson's disease; parkinsonism; clinical picture; microbiota–gut–brain axis; intestinal microflora; gastrointestinal tract; neuroinflammation; neurotoxins; rotenone; 6-hydroxydopamine; cytokines.

Тенденция последних десятилетий к увеличению средней продолжительности жизни человека и одновременное повышение частоты заболеваний нервной системы, сопровождающихся прогрессирующими дегенеративными процессами, обусловили бурный рост исследований данного типа расстройств, в которых особое внимание уделяется выявлению молекулярных механизмов развития нейрональной патологии, поскольку их понимание необходимо для разработки диагностики и новых эффективных методов терапии неизлечимых в настоящее время нейродегенеративных заболеваний, к которым относят такое социально-значимое расстройство, как болезнь Паркинсона (БП).

В связи с этим вырос интерес к таким немоторным симптомам БП, как патологическое слюноотделение (70%), дисфагия (52%), тошнота (24%), запор (29%), нарушение дефекации (66%) [1, 4, 6, 10]. Сведения о том, что неправильная укладка α -синуклеина начинается в энтеральной нервной системе (ЭНС) и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) начинаются раньше, чем дебютируют двигательные симптомы, привели к пониманию того, что диагностика БП может быть начата раньше, чем проявляются поражения ЦНС [2, 3, 7, 15].

Первоначально считалось, что источник заболевания — инфекционный агент, бактерия или вирус [3, 9]. Было предложено искать причину БП в пищеварительном тракте, а не в головном мозге [4]. Позднее выяснилось, что основное звено патогенеза БП — формирование нейротоксических агрегатов α -синуклеина. Это нейрональный белок, который в основном обнаруживают в пресинаптических терминалах нервных окончаний. Впервые α -синуклеин человека был выделен из амилоидных скоплений лобной доли коры головного мозга у больных с клиническими проявлениями БП [21]. α -синуклеин — основной компонент телец Леви, выявляемых в аутопсийном материале больных, в первую очередь в области черной субстанции, конкретное физиологическое значение которого до сих пор остается неизвестным [3, 5, 9, 11, 14, 21]. Мутации в гене α -синуклеина (*SNCA*) зачастую являются причиной изменения его агрегационных свойств и формирования включений. α -синуклеин находится в пресинаптических терминалах многих типов нейронов и является участником нейротрансмиссии: регулирует синтез, высвобождение и повторное поглощение различных нейротрансмиттеров. Дефицит α -синуклеина может быть компенсирован в течение длительного времени за счет гомологичности функций других членов семейства синуклеинов или с помощью включения ка-

кого-то другого механизма в развивающейся нервной системе. У стареющих животных с отсутствующим α -синуклеином (нокаут) развивается нейрональный и синаптический дефицит [11, 12]. По локализации белка и его способности взаимодействовать с клеточными мембранами можно предположить, что α -синуклеин принимает участие в регуляции везикулярного нейронального транспорта [1, 2, 5, 9, 12, 13, 19].

Позже были проведены опыты по введению α -синуклеина крысам в стенку желудка и двенадцатиперстной кишки; вещество распространилось в ЦНС. Рядом ученых было выдвинуто предположение, что уровень периферического α -синуклеина может служить маркером развития БП [3, 4, 6, 16]. Таким образом, на основании ряда исследований можно предположить, что источник БП развивается с неправильной укладки α -синуклеина в ЭНС, а ось–микробиота–кишечник–мозг может быть одним из основных объектов изучения развития БП [1, 2, 4, 5, 7, 9].

Чаще всего α -синуклеин поражает черную субстанцию (рис. 1) и дорсальное моторное ядро вагуса (рис. 2).

Важно отметить, что благодаря открытию Toll-подобных рецепторов и их модуляционного влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось удалось установить связь между кишечными нейронами ауэрбаха и мейсснера сплетений и кишечной микрофлорой. Хронический стресс может вызвать дисбиоз, характеризующийся значительным сокращением числа видов, принадлежащих к роду *Bifidobacterium*, в ущерб *Escherichia coli*, что приводит к патологическому увеличению проницаемости кишечника, создавая таким образом «протекающую кишку», и колит, вызывая нейрохимические и нейроморфологические изменения, приводящие в конечном счете к БП [17, 18, 26, 29]. Также важно обратить внимание на молекулы короткоцепочечных жирных

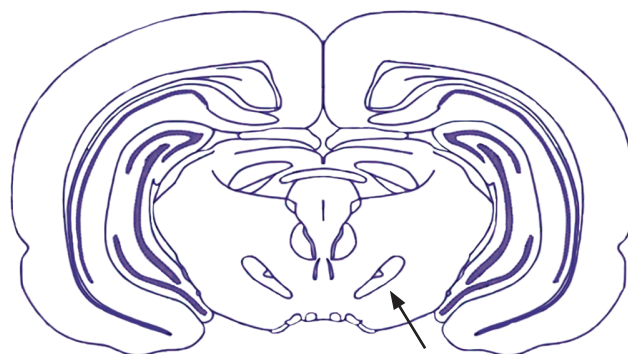


Рис. 1. Срез мозга крысы: черная субстанция

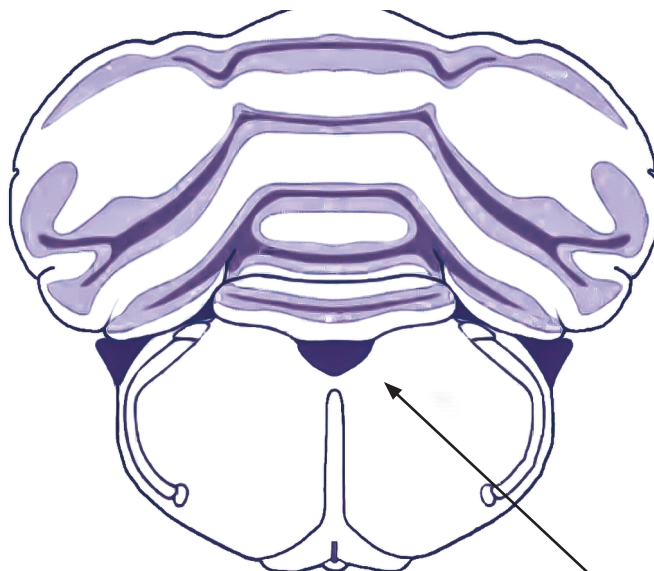


Рис. 2. Срез мозга крысы: дорсальное моторное ядро вагуса

кислот (КЦЖК), выделяемые бактериями кишечника для расщепления клетчатки [22, 25]. Именно эти молекулы могут активировать иммунный ответ в головном мозге. Есть предположение, что этиологическим фактором воспалительного процесса в головном мозге и прочих признаков БП может быть дисбаланс выработки КЦЖК [23, 28, 33].

Описывая взаимосвязь нарушений в кишечной микрофлоре и ЭНС, нельзя не упомянуть определение самой микробиоты кишечника человека. Микробиота — микробиоценоз кишечника, кожи, плаценты, генетического материала и взаимоотношений внутри экологической ниши в определенный период времени [2, 8, 11]. Бактерии разного вида, которые обитают в одной экологической нише, образуют сложную систему обобщенного метаболизма [11, 12, 16]. Кожа, полость рта, влагалище и ЖКТ обеспечивают среду жизнедеятельности для колоссального числа микробов [20]. Плацента и легкие, ранее считавшиеся стерильными, предполагают определенную колонизационную активность — это было показано в результате изучения микросред у здоровых людей [11, 27]. Кишечная микробиота человека — предмет наиболее пристального исследования, поскольку именно она наиболее разнообразна и многочисленна в сравнении с другими локусами организма [12, 13, 24, 69]. Для предотвращения развития БП необходимо изменить состав микробиоты больного человека. Такую манипуляцию можно осуществить с помощью передачи фекального вещества от здорового пациента к больному. Отсюда и название данного метода лечения — трансплантация фекальной микробиоты.

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) — это процесс трансплантации кишечных бактерий или бактериофагов, содержащихся в кале здорового человека, реципиенту с патологией, для лечения которой может быть использована эта методика [14, 15, 17, 34, 37]. Первая фекальная трансплантация была проведена в 1958 г. в США с целью

лечения псевдомембранозного колита. Опыт применения ТФМ сразу зарекомендовал себя как эффективный. В настоящее время для лечения хронического псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, ТФМ является одним из наиболее эффективных способов. Несмотря на свою эффективность, ТФМ не применяется повсеместно даже для лечения псевдомембранозного колита [12, 13, 18, 40, 57, 58]. До сих пор идут исследования безопасности данного метода. Однако терапевтический спектр ТФМ расширяется. Есть данные об улучшении двигательной функции у крыс с БП, индуцированной МФТП [19, 41, 42]. Дисбиоз кишечника может вызывать нейровоспаление, связанное с активацией TLR4/TNF- α сигнального пути. TNF- α может проникать через гематоэнцефалитический барьер (ГЭБ), тем самым индуцируя этот процесс. ТФМ снижает воспаление в кишечнике, вызывая подавление TLR4/TNF- α сигнального пути, и соответственно уменьшает уровень нейровоспаления [44, 48, 54, 61]. ТФМ также нормализует уровень короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике и понижает повышенное содержание дофамина и серотонина в полосатом теле [16, 19, 56, 59, 62–64]. И хотя ТФМ пока не применяется конкретно для лечения БП, в научной литературе описан случай, когда пациенту в возрасте 71 года, обратившемуся с жалобами на тремор покоя и брадикинезию в течение 7 лет и на длительный запор в течение 3 лет, осуществили ТФМ для нормализации акта дефекации [16, 18, 19]. Пациент принимал противопаркинсоническую терапию (мадопар, парамипексол и амантадин) и слабительное средство для лечения запора. Ввиду неэффективности слабительного средства была произведена ТФМ, в результате чего длительность акта дефекации пациента уменьшилась с 30 до 5 минут, тремор почти исчез через 1 неделю, но повторился спустя 2 месяца в более легкой форме в нижних конечностях [17, 20, 45, 46, 52]. Ригидность мышц лица и шеи не исчезли. Таким образом, полностью симптомы БП у пациента не прошли, однако этот случай является уникальным примером того, что ТФМ может продлить жизнь пациента с БП [18, 19, 53, 68, 72–76]. Для разработки новых протоколов лечения БП и усовершенствования уже имеющихся необходимо внедрение экспериментального моделирования БП, использование адекватной модели БП является основополагающим условием для успешного исследования механизмов развития данной патологии и совершенствования методов ее лечения. Для разработки моделей БП применяются химические вещества, оказывающие негативное влияние преимущественно на церебральные катехоламинергические системы [4, 5, 9, 20, 49, 51]. К таким веществам относятся как селективный нейротоксин дофаминергических нейронов 6-гидроксидофамин (6-OHDA), так и соединения, воздействующие на разные звенья нейронального гомеостаза (табл. 1). Это пестицид ротенон и симпатолитик резерпин. Экспериментально установлено, что после введения 6-OHDA в черную субстанцию головного мозга потеря дофамина в стриатуме достигает около 80–90%. Этот процесс соответствует специфичным поведенческим изменениям в биологи-

ческих моделях БП [2, 3, 18, 19, 50, 66, 68]. Однако следует отметить, что 6-OHDA не воспроизводит полноценную клиническую картину БП и не приводит к образованию характерных для БП цитоплазматических включений (тельца Леви) [3, 21, 38, 61, 70]. Основное преимущество модели с 6-OHDA — возможности изучения эффективности нейротрансплантации и коррекции полученных поведенческих отклонений [3, 4, 18, 21, 31, 39, 65].

Резерпин-индуцированная модель БП на животных так же, как и 6-OHDA-модель, имеет преимущества и недостатки. Такая модель оптимальна для исследования возможностей коррекции БП при помощи различных фармакологических агентов и отличается быстрым развитием патологии у экспериментальных животных. Ее главный недостаток — временный характер резерпин-индуцированных изменений [3, 5, 19, 31]. Для моделирования БП у экспериментальных животных также применяется нейролептик галоперидол. Вещество обладает неоспоримым преимуществом по сравнению со своими «конкурентами» по моделированию БП — широкой доступностью, а также способностью оказывать выраженное антипсихотическое действие, поэтому он используется в основном при психомоторных возбуждениях различного генеза, галлюцинациях и бреде. Галоперидол-индуцированная модель отражает клиническую картину БП менее точно по сравнению с другими указанными в таблице 1 препаратами [35, 36, 43, 54, 71]. Отдельного внимания в моделировании БП заслуживает ротенон — пестицид липофильной природы, легко проникающий через ГЭБ. Это химическое соединение вызывает селективную дегенерацию nigrostriatalного дофаминергического пути, окислительное повреждение полосатого тела и продукцию α -синуклеин-позитивных включений в нигральных клетках, сходных с тельцами Леви при БП [5, 20, 22, 43, 47, 55]. Ро-

тенон-индуцированная модель воспроизводит большинство механизмов патогенеза БП: формирование нейрональных включений, развитие у экспериментальных животных тревожного расстройства. Из существенных недостатков данной модели стоит выделить отсутствие поведенческих нарушений у части животных и высокий уровень летальности: длительное (трехнедельное) ежедневное введение ротенона приводит к большому проценту смертности экспериментальных животных вследствие дерегулирования НРА [2, 4, 5, 22, 30]. Для более качественной оценки эффектов компонентов моделирования БП следует сравнить ряд параметров моделей вторичного паркинсонизма (табл. 1).

Таким образом, при исследовании фундаментальных закономерностей развития БП особое внимание имеет смысл уделять поиску новых и совершенствованию существующих методов моделирования БП на экспериментальных животных. С объективной точки зрения получение «идеальной» модели БП на отличном от человека организме невозможно, тем не менее моделирование этого нейродегенеративного заболевания помогает установить в эксперименте общие закономерности поражения нервной системы, что способствует ускорению внедрения результатов научной деятельности в сферу медицинской практики. Каждый препарат, используемый для моделирования БП, имеет и преимущества, и недостатки. Важен не сам компонент-индуктор паркинсонизма, а опыт и навык специалиста, занимающегося исследованием патогенеза данной патологии и разработками в области лечения и профилактики БП. Новые экспериментальные и клинические данные о роли оси микробиота–кишечник–мозг в патогенезе БП позволяют обосновать целесообразность исследования возможности трансплантации фекальной микробиоты для лечения этого заболевания.

Таблица 1

Сравнение моделей болезни Паркинсона по ключевым компонентам

Параметры сравнения моделей болезни Паркинсона	Компонент моделирования вторичного паркинсонизма			
Наименование используемых препаратов	Ротенон	6-гидрокси-дофамин (6-OHDA)	Резерпин	Галоперидол
Селективное действие на церебральные катехоламинергические системы	–	+++	–	–
Эффективность воздействия на черную субстанцию головного мозга	+++	+++	++	++
Образование характерных для болезни Паркинсона цитоплазматических включений — тельца Леви	+++	–	+++	–
Скорость развития патологии	+			
Временный характер изменений в головном мозге			+++	
Продукция α -синуклеинпозитивных включений в клетках черной субстанции	+++	–	–	–
Успешное выполнение экспериментальными моделями поведенческого теста «Открытое поле»	+++	++	++	+
Летальность в процессе эксперимента	+++	+	++	+



ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурасулова И.Н., Екимова И.В., Чернышев М.В. и др. Нарушение когнитивных функций у крыс Вистар в модели доклинической стадии болезни Паркинсона. Журнал высшей нервной деятельности. 2019; 69(3): 364–81.
2. Абдурасулова И.Н., Екимова И.В., Мацулевич А.В. и др. Нарушение неассоциативного обучения у крыс в экспериментальной модели доклинической стадии болезни Паркинсона. ДАН. 2017; 3: 353–6.
3. Бычков Е.Р., Карпова И.В., Крюков А.С. и др. Обмен моноаминов в прилежащем ядре и стриатуме при активации положительных и отрицательных эмоциогенных зон латерального гипоталамуса у крыс. Наркология. 2020; 19(5): 38–43.
4. Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Ефимов Н.С. и др. Особенности вовлечения дофаминергической и серотонинергической систем мозга в положительные и отрицательные эмоциональные состояния у крыс. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2020; 18(2): 123–30.
5. Брус Т.В., Пахомова М.А., Васильев А.Г. Коррекция печеночной дисфункции на модели обширного глубокого ожога. Педиатр. 2017; 8(2): 62–6.
6. Брус Т.В., Хайцев Н.В., Кравцова А.А. Дисфункция печени в патогенезе ожоговой болезни и ее коррекция сукцинатсодержащими препаратами. Педиатр. 2016; 7(4): 132–41.
7. Екимова И.В., Симонова В.В., Гузев М.А. и др. Изменения характеристик сна в модели доклинической стадии болезни Паркинсона у крыс, созданной на основе ослабления активности убиквитин-протеасомной системы головного мозга. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2016; 52(6): 413–22.
8. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Гурова М.М. и др. Микробиота, интеллект человека и метаболический синдром: патогенетические параллели. Университетский терапевтический вестник. 2020; 2(1): 6–16.
9. Карпенко М.Н., Муружева З.М., Пестерева Н.С. и др. Инфекционная гипотеза болезни Паркинсона. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017; 8: 841–53.
10. Козина Е.А., Хаиндрава В.Г., Кудрин В.С. и др. Экспериментальное моделирование функциональной недостаточности nigrostriatalной дофаминергической системы у мышей. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2010; 96(3): 270–82.
11. Козина Е.А., Хаиндрава В.Г., Кудрин В.С. и др. Экспериментальное моделирование преклинической стадии болезни Паркинсона. Российский физиологический журнал. 2010.
12. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В. и др. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, лечение, профилактика). М: Медицина; 2002.
13. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: Медпресс; 2012.
14. Левин О.С., Федорова Н.В., Шток В.Н. Дифференциальная диагностика паркинсонизма. Журнал неврологии и психиатрии. 2003; 3: 54–60.
15. Лытаев С.А., Сусин Д.С. ПЭТ — диагностика когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. Педиатр. 2016; 7(2): 63–8. DOI: 10.17816/PED7263-68.
16. Милыхина И.В., Ермоленко Е.И., Иванова А.С. и др. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в патогенезе болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2017; 6: 280–6.
17. Милыхина И.В., Карпенко М.Н., Тимофеева А.А. и др. Роль воспаления в патогенезе болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2013; 3: 51–5.
18. Отеллин В.А., Арушанян Э.Б. Нигрострионигральная система. М.: Медицина; 1989: 217.
19. Пастухов Ю.Ф., Симонова В.В., Чернышев М.В. и др. Признаки нарушений сна и поведения, сигнализирующие о начальном этапе нейродегенерации в модели болезни Паркинсона. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2017; 53(5): 383–6.
20. Пласкина Д.В., Екимова И.В. Возрастные особенности альфа-синуклеиновой патологии в головном мозге при моделировании доклинической стадии болезни Паркинсона у крыс. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2018; 6: 709–16.
21. Пчелина С.Н. Альфа-синуклеин как биомаркер болезни Паркинсона. Научный обзор. 2011; 5(4): 46–51.
22. Раевский К.С. Функциональная роль и фармакологическая регуляция дофаминергической системы мозга. Вестник РАМН. 1998; 8: 19–24.
23. Сторожук В.М. Дофаминергическая модуляция нейронной активности в коре головного мозга бодрствующего животного. Киев: Наукова думка; 2008.
24. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2006.
25. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол. Педиатр. 2017; 8(4): 78–85.
26. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени у крыс и методы ее коррекции. Российские биомедицинские исследования. 2017; 2(4): 11–7.
27. Тяж А.В., Алифинова В.М., Жукова Н.Г. и др. Связана ли микрофлора кишечника с болезнью Паркинсона? Бюллетень сибирской медицины. 2016; 5(15): 134–46.
28. Угрюмов М.В. Новое представление о патогенезе, диагностике и лечении нейродегенеративных заболеваний. Вестник РАМН. 2010; 8: 6–19.
29. Устюгов А.А., Аксина А.Ю., Вихарев Ю.Б. и др. Фторированные γ -карболины — соединения, замедляющие развитие когнитивных и моторных дисфункций в трансгенной модели нейродегенеративных заболеваний. Известия Академии наук. Серия химическая. 2020; 4: 781–6.
30. Федорова Н.В., Шток В.Н. Стратегия и тактика лечения болезни Паркинсона. Консилиум. 2001; 3(5): 237–42.
31. Хаиндрава В.Г., Козина Е.А., Кучеряну В.Г. и др. Моделирование преклинической и ранней клинической стадий болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010; 7: 41.

32. Дергунов А. В., Цыган В. Н., Казаченко А. И. и др. Особенности нейроэндокринной и гуморальной регуляции типовых патофизиологических процессов у пострадавших с обширными ожогами. *Актуальные вопросы комбустиологии*. 2016; 2(1): 111–5.
33. Barajon I., Serrao G., Arnaboldi F. et al. Toll-like receptors 3, 4, and 7 are expressed in the enteric nervous system and dorsal root ganglia. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 2009; 57(11): 1013–23.
34. Berer K., Krishnamoorthy V. Commensal gut flora and brain autoimmunity: a love or hate affair? *Acta Neuropathologica*. 2012; 123(5): 639–51.
35. Bezard E., Dovero S., Prunier C. et al. Relationship between the appearance of symptoms and the level of nigrostriatal degeneration in a progressive 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned macaque model of Parkinson's disease. *JNeurosci*. – 2001; 21: 6853–61.
36. Biundo R., Weis L., Antonini A. Cognitive decline in Parkinson's disease: the complex picture. *NPJ Parkinsons Dis*. 2016; 2(1): e16018.
37. Blandini F. Neural and Immune Mechanisms in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2013; 1(8): 189–201.
38. Booth H.D., Hirst W.D. et al. The role of astrocyte dysfunction in parkinson's disease pathogenesis. *Trends in Neurosciences*. 2017; 40(1): 358–70.
39. Braak H., Del Tredici K., Rub U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *NeurobiolAging*. 2003; 24: 197–211.
40. Buffie C.G., Bucci V., Stein R.R. et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature*. 2015; 517(7533): 205–8.
41. Ciechanover A., Kwon Y.T. Protein Quality Control by Molecular Chaperones in Neurodegeneration. *Frontiers in Neuroscience*. 2017; 11(185).
42. Dodiya H.B., Forsyth C.B., Voigt R.M. et al. Chronic stress-induced gut dysfunction exacerbates Parkinson's disease phenotype and pathology in a rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*. No. article 104352, 2018.
43. Dorsey E.R., Sherer T., Okun M.S. et al. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *Journal of Parkinson's Disease*. 2018; 8(1): 3–8.
44. de Lau L.M., Breteler M.M. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006; 5: 525–35.
45. Findley L.J. The economic impact of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2007; 13: 8–12.
46. Francis J.W., Von V.J., Markelonis G.J. et al. Neuroglial responses to the dopaminergic neurotoxicant 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in mouse striatum. *Neurotoxicology and Teratology*. 1995; 17: 7–12.
47. Froemming J.S., Lam Y.W., Jann M.W. et al. Pharmacokinetics of haloperidol. *Clinical Pharmacokinetics*. 1989; 17(6): 396–423.
48. Forsyth C.B., Shannon K.M., Kordower J.H. et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One*. 2011; 6(12): e28032.
49. Gobert A., Billiras R., Cistarelli L. et al. Quantification and pharmacological characterization of dialysate levels of noradrenaline in the striatum of freely-moving rats: release from adrenergic terminals and modulation by alpha2-autoreceptors. *Journal of Neuroscience Methods*. 2004; 140: 141–52.
50. Husain M., Shukla R., Dikshit M. et al. Altered platelet monoamine oxidase B activity in idiopathic Parkinson's disease. *Neurochemical Research*. 2009; 34: 1427–32.
51. Kamada N., Seo S.U., Chen G.Y. et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*. 2013; 13(5): 321–35.
52. Kelly C.P., LaMont J.T. *Clostridium difficile* – More difficult than ever. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 359(18): 1932–40.
53. Klingenhoefer L., Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease the gut-brain axis and environmental factors. *Nature reviews. Neurology*. 2015; 11(11): 625–36.
54. Lev N., Melamed E., Offen D. Apoptosis and Parkinson's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2003; 27: 245–50.
55. Louie T.J., Miller M.A., Mullane K.M. et al. Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(5): 422–31.
56. Lysikova E.A., Funikov S., Rezykh A.P. et al. Low Level of Expression of C-Terminally Truncated Human FUS Causes Extensive Changes in the Spinal Cord Transcriptome of Asymptomatic Transgenic Mice. *Neurochemical Research*. 2020; 45(5): 1168–79.
57. Maiti P., Manna J., Dunbar G.L. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments. *Translational Neurodegeneration*. 2017; 6(28).
58. Maruyama W., Akao Y., Youdim M.B. et al. Transfection-enforced Bcl-2 overexpression and an anti-Parkinson drug, rasagiline, prevent nuclear accumulation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase induced by an endogenous dopaminergic neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol. *Journal of Neurochemistry*. 2001; 78: 727–35.
59. Melissa J.A., Michael S.O. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *The Journal of the American Medical Association*. 2020; 323(6): 548–60.
60. Mulak A., Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2015; 21(37): 10609–20.
61. Ninkina N., Tarasova T.V., Chaprov K.D. et al. Alterations in the nigrostriatal system following conditional inactivation of alpha-synuclein in neurons of adult and aging mice. *Neurobiology of Aging*. 2020; 91: 76–87.
62. Noble E.E., Hsu T.M. and Kanoski S.E. Gut to brain dysbiosis: mechanisms linking western diet consumption, the microbiome, and cognitive impairment. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2017; 11: 9.
63. Pirogovsky-Turk E., Filoteo J.V., Litvan I. et al. Structural MRI Correlates of Episodic Memory Processes in Parkinson's Disease Without Mild Cognitive Impairment. *Journal of Parkinson's Disease*. 2015; 5(4): 971–81.
64. Perez-Pardo P., Dodiya H.B., Engen P.A. et al. Gut bacterial composition in a mouse model of Parkinson's disease. *Beneficial Microbes*. 2018; 9(5): 799–814.



65. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T. et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016; 167(6): 1469–80.
66. Sharon G., Cruz N.J., Kang D.W. et al. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell*. 2019; 177(6): 1600–18.
67. Stefan L., Zahinoor I., Mekale K. et al. Common and unique connectivity at the interface of motor, neuropsychiatric, and cognitive symptoms in Parkinson's disease: A commonality analysis. *Human Brain Mapping*. 2020; 41(13): 3749–64.
68. Stephen G.R., Joseph M.S. Parkinson's Disease. *Medical Clinics of North America*. 2019; 103(2): 337–50.
69. Stolp H.B., Dziegielewska K.M., Ek C.J. et al. Long-term changes in blood-brain barrier permeability and white matter following prolonged systemic inflammation in early development in the rat. *The European Journal of Neuroscience*. 2005; 22(11): 2805–16.
70. Sun M.F., Zhu Y.L., Zhou Z.L. et al. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- α signaling pathway. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2018; 70: 48–60.
71. Sudo N. Role of microbiome in regulating the HPA axis and its relevance to allergy. *Chemical Immunology and Allergy*. 2012; 98: 163–75.
72. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasiliev A.G. et al. Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of varying severity and its correction with Remaxol. *Pediatrician*. 2017; 8(4): 78–85.
73. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasiliev A.G. et al. Dynamics of red blood parameters in rats with non-alcoholic fatty liver disease and the possibility of its correction. *Clinical pathophysiology*. 2017; 23(3): 66–72.
74. Unger M.M., Spiegel J., Dillmann K.U. et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2016; 32: 66–72.
75. Van L.T., Boertien J.M., Herranz et al. Transplantation, Pro- and Prebiotics in Parkinson's Disease; Hope or Hype? *Journal of Parkinson's Disease*. 2019; 9(2): 371–9.
76. Zhang T.M., Yu S.Y., Guo P. et al. Non-motor symptoms in patients with Parkinson disease: A cross-sectional observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(50): e5400.
3. Bychkov Ye.R., Karpova I.V., Kryukov A.S. i dr. Obmen monoaminov v prilozhashchem yadre i striatum pri aktivatsii polozhitel'nykh i otritsatel'nykh emotsiogennykh zon lateral'nogo gipotalamusa u krys. [Exchange of monoamines in the nucleus accumbens and striatum upon activation of positive and negative emotogenic zones of the lateral hypothalamus in rats]. *Narkologiya*. 2020; 19(5): 38–43. (in Russian)
4. Bychkov Ye.R., Lebedev A.A., Yefimov N.S. i dr. Osobennosti vovlecheniya dofaminergicheskoy i serotoninergicheskoy sistem mozga v polozhitel'nyye i otritsatel'nyye emotsional'nyye sostoyaniya u krys. [Features of the involvement of the dopaminergic and serotonergic systems of the brain in positive and negative emotional states in rats]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2020; 18(2): 123–30. (in Russian)
5. Brus T.V., Pakhomova M.A., Vasil'yev A.G. Korrektsiya pechenochnoy disfunktsii na modeli obshirnogo glubokogo ozhoga. [Correction of hepatic dysfunction in the extensive deep burn model]. *Pediatr*. 2017; 8(2): 62–6. (in Russian)
6. Brus T.V., Khaytsev N.V., Kravtsova A.A. Disfunktsiya pecheni v patogeneze ozhogovoy bolezni i yeye korrektsiya suksinatsoverzhashchimi preparatami. [Liver dysfunction in the pathogenesis of burn disease and its correction with succinate-containing preparations]. *Pediatr*. 2016; 7(4): 132–41. (in Russian)
7. Yekimova I.V., Simonova V.V., Guzeyev M.A. i dr. Izmeneniya kharakteristik sna v modeli doklinicheskoy stadii bolezni Parkinsona u krys, sozdannoy na osnove oslableniya aktivnosti ubikvitin-proteasomnoy sistemy golovnogo mozga. [Changes in sleep characteristics in a model of the preclinical stage of Parkinson's disease in rats based on weakening of the activity of the ubiquitin-proteasome system of the brain]. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii*. 2016; 52(6): 413–22. (in Russian)
8. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Gurova M.M. i dr. Mikrobiota, intellekt cheloveka i metabolicheskiy sindrom: patogeneticheskiye paralleli. [Microbiota, human intelligence and metabolic syndrome: pathogenetic parallels]. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik*. 2020; 2(1): 6–16. (in Russian)
9. Karpenko M.N., Muruzheva Z.M., Pestereva N.S. i dr. Infektsionnaya gipoteza bolezni Parkinsona. [Infectious hypothesis of Parkinson's disease]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2017; 8: 841–53. (in Russian)
10. Kozina Ye.A., Khaindrava V.G., Kudrin V.S. i dr. Eksperimental'noye modelirovaniye funktsional'noy nedostatochnosti nigrostriatnoy dofaminergicheskoy sistemy u myshey. [Experimental modeling of functional insufficiency of the nigrostriatal dopaminergic system in mice]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2010; 96(3): 270–82. (in Russian)
11. Kozina Ye.A., Khaindrava V.G., Kudrin V.S. i dr. Eksperimental'noye modelirovaniye preklinicheskoy stadii bolezni Parkinsona. [Experimental modeling of the preclinical stage of Parkinson's disease]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal*. 2010. (in Russian)
12. Kryzhanovskiy G.N., Karaban' I.N., Magayeva S.V. i dr. Bolezn' Parkinsona (etiologiya, patogeneza, klinika, lecheniye, profilaktika). [Parkinson's disease (etiology, pathogenesis, clinical picture, treatment, prevention)]. Moskva: Meditsina Publ.; 2002.

REFERENCES

1. Abdurasulova I.N., Yekimova I.V., Chernyshev M.V. i dr. Narushe-niye kognitivnykh funktsiy u krys Vistar v modeli doklinicheskoy stadii bolezni Parkinsona. [Cognitive impairment in Wistar rats in a preclinical stage of Parkinson's disease model]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti*. 2019; 69(3): 364–81. (in Russian)
2. Abdurasulova I.N., Yekimova I.V., Matsulevich A.V. i dr. Narushe-niye neassotsiativnogo obucheniya u krys v eksperimental'noy mo-delii doklinicheskoy stadii bolezni Parkinsona. [Impairment of non-as-sociative learning in rats in an experimental model of the preclinical stage of Parkinson's disease]. *DAN*. 2017; 3: 353–6. (in Russian)

13. Levin O.S., Fedorova N.V. Bolezn' Parkinsona. [Parkinson's disease]. Moskva: Medpress Publ.; 2012. (in Russian)
14. Levin O.S., Fedorova N.V., Shtok V.N. Differentsial'naya diagnostika parkinsonizma. [Differential diagnosis of parkinsonism]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii. 2003; 3: 54–60. (in Russian)
15. Lytayev S.A., Susin D.S. PET – diagnostika kognitivnykh narusheniy u patsiyentov s boleznyu Parkinsona. [PET – diagnosis of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease]. Pediatr. 2016; 7(2): 63–8. DOI: 10.17816/PED7263-68 (in Russian)
16. Milyukhina I.V., Yermolenko Ye.I., Ivanova A.S. i dr. Rol' mikrobioty zheludочно-kishechnogo trakta v patogeneze bolezni Parkinsona. [Role of the gastrointestinal tract microbiota in the pathogenesis of Parkinson's disease]. Nevrologicheskiy zhurnal. 2017; 6: 280–6. (in Russian)
17. Milyukhina I.V., Karpenko M.N., Timofeyeva A.A. i dr. Rol' vospaleniya v patogeneze bolezni Parkinsona. [The role of inflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease]. Nevrologicheskiy zhurnal. 2013; 3: 51–5. (in Russian)
18. Otellin V.A., Arushanyan E.B. Nigrostrionigral'naya sistema. [Nigrostrionigral system]. Moskva: Meditsina Publ.; 1989: 217. (in Russian)
19. Pastukhov Yu.F., Simonova V.V., Chernyshev M.V. i dr. Priznaki narusheniy sna i povedeniya, signaliziruyushchiye o nachal'nom etape neurodegeneratsii v modeli bolezni Parkinsona. [Signs of sleep and behavior disorders signaling the initial stage of neurodegeneration in a model of Parkinson's disease]. Zhurnal evolyutsionnoy biokhimmii i fiziologii. 2017; 53(5): 383–6. (in Russian)
20. Plaksina D.V., Yekimova I.V. Vozrastnyye osobennosti al'fa-sinukleinovoy patologii v golovnom mozge pri modelirovani doklinicheskoy stadii bolezni Parkinsona u krys. [Age features of alpha-synuclein pathology in the brain during modeling of the preclinical stage of Parkinson's disease in rats]. Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova. 2018; 6: 709–16. (in Russian)
21. Pchelina S.N. Al'fa-sinuklein kak biomarker bolezni Parkinsona. [Alpha-synuclein as a biomarker of Parkinson's disease]. Nauchnyy obzor. 2011; 5(4): 46–51. (in Russian)
22. Rayevskiy K.S. Funktsional'naya rol' i farmakologicheskaya regulyatsiya dofaminergicheskoy sistemy mozga. [Functional role and pharmacological regulation of the dopaminergic system of the brain]. Vestnik RAMN. 1998; 8: 19–24. (in Russian)
23. Storozhuk V.M. Dofaminergicheskaya modulyatsiya neyronnoy aktivnosti v kore golovnogo mozga bodrstvuyushchego zhivotnogo. [Dopaminergic modulation of neural activity in the cerebral cortex of an awake animal]. Kiyev: Naukova dumka Publ.; 2008. (in Russian)
24. Tkachenko Ye.I., Uspenskiy Yu.P. Pitaniye, mikrobiotsenoz i intellekt cheloveka. [Nutrition, microbiocenosis and human intelligence]. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ.; 2006. (in Russian)
25. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'yev A.G. i dr. Biokhimicheskiy profil' krys s nealkogol'noy zhirovoy boleznyu pecheni razlichnoy stepeni tyazhesti i yego korrektsiya preparatom Remaksol. [Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of varying severity and its correction with Remaxol]. Pediatr. 2017; 8(4): 78–85. (in Russian)
26. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'yev A.G. i dr. Endotelial'naya disfunktsiya v patogeneze nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni u krys i metody yeye korrektsii. [Endothelial dysfunction in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in rats and methods of its correction]. Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya. 2017; 2(4): 11–7. (in Russian)
27. Tyakht A.V., Alifirova V.M., Zhukova N.G. i dr. Svyazana li mikroflora kishechnika s boleznyu Parkinsona? [Is the intestinal microflora associated with Parkinson's disease?] Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2016; 5(15): 134–46. (in Russian)
28. Ugryumov M.V. Novyye predstavleniye o patogeneze, daignostike i lechenii neurodegenerativnykh zabolevaniy. [New understanding of the pathogenesis, diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases]. Vestnik RAMN. 2010; 8: 6–19. (in Russian)
29. Ustyugov A.A., Aksinenko A.Yu., Vikharev Yu.B., i dr. Ftorirovannyye gkarboliny — soyedineniya, zamedlyayushchiye razvitiye kognitivnykh i motornykh disfunktsiy v transgennoy modeli neurodegenerativnykh zabolevaniy. [Fluorinated γ carbolines — compounds that slow down the development of cognitive and motor dysfunctions in a transgenic model of neurodegenerative diseases]. Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya. 2020; 4: 781–6. (in Russian)
30. Fedorova N.V., Shtok V.N. Strategiya i taktika lecheniya bolezni Parkinsona. [Parkinson's disease treatment strategy and tactics]. Konsilium. 2001; 3(5): 237–42. (in Russian)
31. Khaindrava V.G., Kozina Ye.A., Kucheryanu V.G. i dr. Modelirovaniye preklinicheskoy i ranney klinicheskoy stadii bolezni Parkinsona. [Modeling of preclinical and early clinical stages of Parkinson's disease]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2010; 7: 41. (in Russian)
32. Dergunov A. V., Tsygan V. N., Kazachenko A. I. i dr. Osobennosti neiroendokrinnoy i gumoral'noy regulyatsii tipovykh patofiziologicheskikh protsessov u postradavshikh s obshirnymi ozhogami. [Features of neuroendocrine and humoral regulation of typical pathophysiological processes in victims with extensive burns]. Aktual'nyye voprosy kombustsiologii. 2016; 2(1): 111–5. (in Russian)
33. Barajon I., Serrao G., Arnaboldi F. et al. Toll-like receptors 3, 4, and 7 are expressed in the enteric nervous system and dorsal root ganglia. Journal of Histochemistry and Cytochemistry. 2009; 57(11): 1013–23.
34. Berer K., Krishnamoorthy V. Commensal gut flora and brain autoimmunity: a love or hate affair? Acta Neuropathologica. 2012; 123(5): 639–51.
35. Bezard E., Dovero S., Prunier C. et al. Relationship between the appearance of symptoms and the level of nigrostriatal degeneration in a progressive 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned macaque model of Parkinson's disease. JNeurosci. – 2001; 21: 6853–61.
36. Biundo R., Weis L., Antonini A. Cognitive decline in Parkinson's disease: the complex picture. NPJ Parkinsons Dis. 2016; 2(1): e16018.
37. Blandini F. Neural and Immune Mechanisms in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. Journal of Neuroimmune Pharmacology. 2013; 1(8): 189–201.



38. Booth H.D., Hirst W.D. et al. The role of astrocyte dysfunction in parkinson's disease pathogenesis. *Trends in Neurosciences*. 2017; 40(1): 358–70.
39. Braak H., Del Tredici K., Rub U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *NeurobiolAging*. 2003; 24: 197–211.
40. Buffie C.G., Bucci V., Stein R.R. et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature*. 2015; 517(7533): 205–8.
41. Ciechanover A., Kwon Y.T. Protein Quality Control by Molecular Chaperones in Neurodegeneration. *Frontiers in Neuroscience*. 2017; 11(185).
42. Dodiya H.B., Forsyth C.B., Voigt R.M. et al. Chronic stress-induced gut dysfunction exacerbates Parkinson's disease phenotype and pathology in a rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*. No. article 104352, 2018.
43. Dorsey E.R., Sherer T., Okun M.S. et al. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *Journal of Parkinson's Disease*. 2018; 8(1): 3–8.
44. de Lau L.M., Breteler M.M. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006; 5: 525–35.
45. Findley L.J. The economic impact of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2007; 13: 8–12.
46. Francis J.W., Von V.J., Markelonis G.J. et al. Neuroglial responses to the dopaminergic neurotoxicant 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in mouse striatum. *Neurotoxicology and Teratology*. 1995; 17: 7–12.
47. Froemming J.S., Lam Y.W., Jann M.W. et al. Pharmacokinetics of haloperidol. *Clinical Pharmacokinetics*. 1989; 17(6): 396–423.
48. Forsyth C.B., Shannon K.M., Kordower J.H. et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One*. 2011; 6(12): e28032.
49. Gobert A., Billiras R., Cistarelli L. et al. Quantification and pharmacological characterization of dialysate levels of noradrenaline in the striatum of freely-moving rats: release from adrenergic terminals and modulation by alpha2-autoreceptors. *Journal of Neuroscience Methods*. 2004; 140: 141–52.
50. Husain M., Shukla R., Dikshit M. et al. Altered platelet monoamine oxidase B activity in idiopathic Parkinson's disease. *Neurochemical Research*. 2009; 34: 1427–32.
51. Kamada N., Seo S.U., Chen G.Y. et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*. 2013; 13(5): 321–35.
52. Kelly C.P., LaMont J.T. *Clostridium difficile* – More difficult than ever. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 359(18): 1932–40.
53. Klingelhoefer L., Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease-the gut-brain axis and environmental factors. *Nature reviews. Neurology*. 2015; 11(11): 625–36.
54. Lev N., Melamed E., Offen D. Apoptosis and Parkinson's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2003; 27: 245–50.
55. Louie T.J., Miller M.A., Mullane K.M. et al. Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(5): 422–31.
56. Lysikova E.A., Funikov S., Rezvykh A.P. et al. Low Level of Expression of C-Terminally Truncated Human FUS Causes Extensive Changes in the Spinal Cord Transcriptome of Asymptomatic Transgenic Mice. *Neurochemical Research*. 2020; 45(5): 1168–79.
57. Maiti P., Manna J., Dunbar G.L. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments. *Translational Neurodegeneration*. 2017; 6(28).
58. Maruyama W., Akao Y., Youdim M.B. et al. Transfection-enforced Bcl-2 overexpression and an anti-Parkinson drug, rasagiline, prevent nuclear accumulation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase induced by an endogenous dopaminergic neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol. *Journal of Neurochemistry*. 2001; 78: 727–35.
59. Melissa J.A., Michael S.O. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *The Journal of the American Medical Association*. 2020; 323(6): 548–60.
60. Mulak A., Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2015; 21(37): 10609–20.
61. Ninkina N., Tarasova T.V., Chaprov K.D. et al. Alterations in the nigrostriatal system following conditional inactivation of alpha-synuclein in neurons of adult and aging mice. *Neurobiology of Aging*. 2020; 91: 76–87.
62. Noble E.E., Hsu T.M. and Kanoski S.E. Gut to brain dysbiosis: mechanisms linking western diet consumption, the microbiome, and cognitive impairment. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2017; 11: 9.
63. Pirogovsky-Turk E., Filoteo J.V., Litvan I. et al. Structural MRI Correlates of Episodic Memory Processes in Parkinson's Disease Without Mild Cognitive Impairment. *Journal of Parkinson's Disease*. 2015; 5(4): 971–81.
64. Perez-Pardo P., Dodiya H.B., Engen P.A. et al. Gut bacterial composition in a mouse model of Parkinson's disease. *Beneficial Microbes*. 2018; 9(5): 799–814.
65. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T. et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016; 167(6): 1469–80.
66. Sharon G., Cruz N.J., Kang D.W. et al. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell*. 2019; 177(6): 1600–18.
67. Stefan L., Zahinoor I., Mekale K. et al. Common and unique connectivity at the interface of motor, neuropsychiatric, and cognitive symptoms in Parkinson's disease: A commonality analysis. *Human Brain Mapping*. 2020; 41(13): 3749–64.
68. Stephen G.R., Joseph M.S. Parkinson's Disease. *Medical Clinics of North America*. 2019; 103(2): 337–50.
69. Stolp H.B., Dziegielewska K.M., Ek C.J. et al. Long-term changes in blood-brain barrier permeability and white matter following prolonged systemic inflammation in early development in the rat. *The European Journal of Neuroscience*. 2005; 22(11): 2805–16.
70. Sun M.F., Zhu Y.L., Zhou Z.L. et al. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease

- mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- α signaling pathway. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2018; 70: 48–60.
71. Sudo N. Role of microbiome in regulating the HPA axis and its relevance to allergy. *Chemical Immunology and Allergy*. 2012; 98: 163–75.
72. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasiliev A.G. et al. Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of varying severity and its correction with Remaxol. *Pediatrician*. 2017; 8(4): 78–85.
73. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasiliev A.G. et al. Dynamics of red blood parameters in rats with non-alcoholic fatty liver disease and the possibility of its correction. *Clinical pathophysiology*. 2017; 23(3): 66–72.
74. Unger M.M., Spiegel J., Dillmann K.U. et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2016; 32: 66–72.
75. Van L.T., Boertien J.M., Herranz et al. Transplantation, Pro- and Prebiotics in Parkinson's Disease; Hope or Hype? *Journal of Parkinson's Disease*. 2019; 9(2): 371–9.
76. Zhang T.M., Yu S.Y., Guo P. et al. Non-motor symptoms in patients with Parkinson disease: A cross-sectional observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(50): e5400.