

УДК 615.017+615.331

Л.С. Коротовских
**ПРОБИОТИКИ И АНТИБИОТИКИ В КОРРЕКЦИИ
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»,
г. Челябинск, Российская Федерация

L.S. Korotovskikh
**PROBIOTICS AND ANTIBIOTICS IN THE CORRECTION
OF NEURODEGENERATIVE DISEASES (REVIEW)**

South-Ural State medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Резюме. Актуальность. В настоящее время нейродегенеративные заболевания являются быстрорастущим медицинским и социальным бременем, терапия которых направлена на облегчение симптомов заболеваний и повышение качества жизни пациентов. Традиционный целевой подход к открытию новых лекарств достаточно трудоёмкий и длительный, а также приводит к огромному экономическому бремени. Альтернативной парадигмой для открытия новых лекарств является перепрофилирование уже имеющихся лекарственных препаратов. **Цель.** Рассмотрение теоретической основы для использования микробиота-направленной терапии при нейродегенеративных заболеваниях. **Материалы и методы.** Изучены оригинальные исследования, опубликованные в наукометрических базах — Scopus, Web of Science, Pub Med, РИНЦ преимущественно за последние 5–7 лет. **Результаты.** Всё чаще обнаруживается связь нейродегенеративных заболеваний с изменениями в микробиоте. Потенциал пробиотических культур и их метаболитов связан с тем фактом, что они оказывают благотворное влияние на состав и функцию микробиоты кишечника, восстанавливая сложный диалог между кишечными микробами и хозяином и, в конечном счете, восстанавливая сбалансированную ось микробиота-кишечник-головной мозг. Некоторые антибиотики влияют на патологические состояния расстройств ЦНС, включая глутаматергическую систему, окислительный стресс, нейровоспаление. **Выводы.** Исследования последних лет, свидетельствующие о потенциальном влиянии пробиотиков и антибиотиков на смягчение симптомов различных неврологических расстройств, в частности, болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера, кажутся нам перспективными в плане изменения стратегии лечения данных патологий.

Ключевые слова: пробиотики, микробиота, ось микробиота-кишечник-головной мозг; нейродегенеративные заболевания, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, антибиотики, цефтриаксон

Abstract. Relevance. Currently, neurodegenerative diseases are a rapidly growing medical and social burden, the treatment of which is aimed at alleviating the symptoms of diseases and improving the quality of life of patients. The traditional targeted approach to the discovery of new drugs is quite time-consuming and lengthy, and also leads to a huge economic burden. An alternative paradigm for the discovery of new drugs is the reprofiling of existing drugs. **Purpose of review.** Consideration of the theoretical basis for the use of microbiota-directed therapy for neurodegenerative diseases. **Materials and methods.** Original studies published in scientometric databases — Scopus, Web of Science, Pub Med, RSCI — mainly over the last 5–7 years, were studied. **Results.** Increasingly, a connection is found between neurodegenerative diseases and changes in the microbiota. The potential of probiotic cultures and their metabolites are associated with the fact that they have a beneficial effect on the composition and function of the intestinal microbiota, restoring the complex dialogue between intestinal microbes and the host, and, ultimately, restoring the balanced axis of the microbiota-intestines-brain. Some antibiotics affect the pathological conditions of central nervous system disorders, including the glutamatergic system, oxidative stress, and neuroinflammation. **Findings.** Recent studies showing the potential effect of probiotics and antibiotics on the alleviation of the symptoms of various neurological disorders, in particular, Parkinson's disease and Alzheimer's disease, seem to us promising in terms of changing the treatment strategy for these pathologies.

Key words: probiotics, microbiota, an axis of microbiota-gut-brain; neurodegenerative diseases, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, antibiotics, ceftriaxone

Конфликт интересов отсутствует.
Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Коротовских Лариса Степановна
korotovenik@gmail.com

Дата поступления 24.10.2019 г.

Образец цитирования:

Коротовских Л.С. Пробиотики и антибиотики в коррекции нейродегенеративных заболеваний (Обзор литературы). Вестник уральской медицинской академической науки. 2019, Том 16, №4, с. 465–478, DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-4-465-478

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Larisa S. Korotovskikh
korotovenik@gmail.com

Received 24.10.2019

For citation:

Korotovskikh L.S. Probiotics and Antibiotics in the Correction of Neurodegenerative Diseases (Review). Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2019, Vol. 16, no. 4, pp. 465–478. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-4-465-478 (In Russ)

На сегодняшний день имеется значительный дефицит эффективных лекарственных средств для лечения или модификации большинства известных неврологических расстройств. Текущая терапия, как правило, направлена на облегчение симптомов и поддерживающую помощь в улучшении качества жизни больных пациентов [1]. Кроме того, традиционная технология обнаружения лекарств *de novo* более сложна, особенно при неврологических расстройствах. Следовательно, перепрофилирование существующих лекарственных средств для этих условий считается эффективным и динамичным подходом, который может существенно сократить инвестиции, затрачиваемые на разработку лекарств [2]. Всё чаще обнаруживается связь нейродегенеративных заболеваний с изменениями в микробиоте.

Драматические изменения микробиоты в современном обществе

Исследования последних десятилетий подтверждают, что человек является суперорганизмом [3]. Так, микробиота содержит 300–3000 различных видов микроорганизмов, общее количество которых в 10 раз больше общего количества клеток человека [4]. За последние несколько столетий индигенная микробиота испытала огромные изменения из-за современных преобразований в рационе питания, образе жизни, медицинской помощи.

Диета формирует микробиоту кишечника, а различные продукты стимулируют пролиферацию различных микроорганизмов [5]. Даже кратковременные диетические изменения изменяют человеческую микробиоту [6]. С точки зрения диетической структуры, рафинированные углеводы доминируют в общем потреблении пищи; потребление мяса, жира, сахара и соли быстро увеличилось, тогда как потребление пищевых волокон резко снизилось. Диетические волокна, которые включают β -глюкан, арабиноксиланы и растительную клетчатку, являются неперевариваемыми полисахаридами, обильно встречаются в цельных зернах и функционально известны как микробиота-ассоциированные углеводы (MACs) [7]. Они являются основным источником энергии для кишечных бактерий, и необходимы для поддержания здоровья чело-

Nowadays, there is a significant shortage of effective drugs for the treatment or modification of most known neurological disorders. Current therapy is usually aimed at relieving symptoms and supporting assistance in improving the quality of life of sick patients [1]. In addition, the traditional *de novo* drug detection technology is more sophisticated, especially for neurological disorders. Consequently, the reprofiling of existing drugs for these conditions is considered an effective and dynamic approach that can significantly reduce the investment spent on the development of drugs [2]. Increasingly, a connection is found between neurodegenerative diseases and changes in the microbiota.

Dramatic changes in the microbiota in modern society

Studies of recent decades confirm that man is a superorganism [3]. Thus, the microbiota contains 300–3000 different types of microorganisms, the total number of which is 10 times the total number of human cells [4]. Over the past few centuries, indigenous microbiota has experienced enormous changes due to modern changes in diet, lifestyle, and medical care.

The diet forms the intestinal microbiota, and various products stimulate the proliferation of various microorganisms [5]. Even short-term dietary changes alter the human microbiota [6]. In terms of dietary structure, refined carbohydrates dominate total food intake; consumption of meat, fat, sugar and salt increased rapidly, while consumption of dietary fiber decreased sharply. Dietary fibers, which include β -glucan, arabinoxylans, and plant fiber, are indigestible polysaccharides, are abundant in whole grains, and are functionally known as microbiota-associated carbohydrates (MACs) [7]. They are the main source of energy for intestinal bacteria and are necessary for maintaining human health [7, 8]. Thus, it was found that a long-term diet with low levels of MACs leads to the disappearance of microbiota, which was transmitted between generations. The intestinal microbiota can be restored by a diet with a high fiber content in the first generation, but it was not restored in subsequent generations and required the introduction of missing taxa [9].

Food additives, pesticide residues, and drug residues in food can greatly disrupt intestinal microbiota [10, 11].

века [7, 8]. Так, установлено, что долгосрочная диета с низким уровнем МАС приводит к исчезновению микробиоты, которая передавалась между поколениями. Микробиота кишечника может быть восстановлена диетой с высоким содержанием клетчатки в первом поколении, но она не восстанавливалась в последующих поколениях и требовала введения отсутствующих таксонов [9].

Пищевые добавки, остатки пестицидов и остатки лекарственных средств в пище могут сильно нарушить микробиоту кишечника [10, 11]. В дополнение к антисептикам, таким как калия сорбат и натрия бензоат, другие добавки также значительно нарушают микробиоту кишечника. Эмульгаторы, включая гидроксиметилцеллюлозу и полисорбат 80, повреждают микробиоту кишечника и вызывают воспаление и метаболический синдром [11].

Люди живут в бактериальном мире, а факторы образа жизни, такие как окружающая среда и привычки, определяют вид и количество бактерий, которые они переносят. Изменилась жизненная среда, человечество меньше участвует в возделывании почвы, в результате все меньше и меньше возможностей для людей касаться загрязняющих окружающую среду почв и воды для приобретения безвредных микроорганизмов [12]. Современные беременные женщины чаще подвергаются кесаревым сечениям, а значит, у младенцев нет возможности приобрести вагинальную микробиоту матери. Кроме того, у современных матерей часто не хватает времени на кормление грудью по целому ряду причин, поэтому их детей обычно кормят обработанной формулой сухого молока. Более того, уровень физической активности значительно снижен благодаря удобству современной жизни. Циркадный ритм также часто нарушается: средняя продолжительность сна уменьшилась, а дневная и ночная инверсия стала все более распространенной. Таким образом, изменения в системе родовспоможения, моделях питания, физической активности и циркадианном ритме могут влиять на комменсальную микробиоту [13, 14].

По мере укрепления стандартов общественного здравоохранения дезинфекция и стерилизация становятся все более распространенными как в медицинских учреждениях, так и в быту. Также повысились стандарты личной гигиены: частота чистки зубов, мытье рук и стирка одежды. Чрезмерная обработка и чрезмерная гигиена также вызывают беспокойство в связи с изменениями комменсальной микробиоты. Кроме того, широкое и часто необоснованное применение антибиотиков как для лечения, так и при производстве пищевых продуктов, также может приводить к нарушению комменсальной микробиоты [15].

Подобные драматические изменения микробиоты под влиянием изменений питания и образа жизни могут спровоцировать изменения микробиома человека и, как следствие, нарушения функционирования ней-

In addition to antiseptics such as potassium sorbate and sodium benzoate, other supplements also significantly disrupt intestinal microbiota. Emulsifiers, including hydroxymethyl cellulose and polysorbate 80, damage the intestinal microbiota and cause inflammation and metabolic syndrome [11].

People live in a bacterial world, and lifestyle factors such as the environment and habits determine the type and number of bacteria that they carry. The living environment has changed, mankind is less involved in the cultivation of the soil, as a result, there are fewer and fewer opportunities for people to touch polluting soils and water to acquire harmless microorganisms [12]. Modern pregnant women are often subjected to cesarean sections, which means that babies do not have the opportunity to acquire a mother's vaginal microbiota. In addition, modern mothers often do not have enough time to breastfeed for a variety of reasons, such as work, so their children are usually fed a processed milk powder formula. Moreover, the level of physical activity is significantly reduced due to the convenience of modern life. The circadian rhythm is also often disturbed: the average duration of sleep has decreased, and day and night inversion has become more common. Thus, changes in the obstetric system, nutritional patterns, physical activity, and circadian rhythm can affect commensal microbiota [13, 14].

As public health standards have been enhanced, disinfection and sterilization are becoming more common, both in medical facilities and in everyday life. The standards of personal hygiene also increased: the frequency of brushing, washing hands and washing clothes. Excessive processing and excessive hygiene are also of concern in relation to changes in commensal microbiota. In addition, the widespread and often unreasonable use of antibiotics, both for treatment and for food production, can also lead to disruption of commensal microbiota [15].

Such dramatic changes in microbiota under the influence of changes in nutrition and lifestyle can provoke changes in the human microbiome and, as a result, impaired functioning of neurons and the development of neurodegenerative diseases [16].

Thus, the negative environmental impact in the axis of the microbiota-intestines-brain can disrupt the adaptive capabilities of the superorganism and these violations will manifest themselves to a greater extent in age communities due to the longer exposure time.

Neurodegenerative diseases and microbiota

Neurodegenerative diseases are a diverse set of disorders characterized by a progressive loss of neuronal structure and function in certain parts of the central nervous system. Among many neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD) is the most common disorders [17]. Huntington's disease and amyotrophic lateral sclerosis are still devastating neurological disorders, although they are less common [18].

ронов и развитие нейродегенеративных, заболеваний [16].

Таким, образом, негативное экологическое воздействие в оси микробиота-кишечник-головной мозг может нарушить адаптационные возможности суперорганизма и эти нарушения в большей степени проявляются в возрастных сообществах из-за большего времени экспозиции.

Нейродегенеративные заболевания и микробиота

Нейродегенеративные заболевания представляют собой разнообразный набор расстройств, характеризующихся прогрессирующей потерей нейрональной структуры и функции в отдельных отделах центральной нервной системы. Среди многих нейродегенеративных заболеваний болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП) являются наиболее часто встречающимися нарушениями [17]. Болезнь Хантингтона и боковой амиотрофический склероз все еще являются разрушительными неврологическими расстройствами, хотя и менее распространены [18].

Нейродегенерация и ее накопление зависят от микробиоты кишечника. Аномальная микробиота или микробные метаболиты могут влиять на нейродегенерацию посредством стимуляции образования амилоида белками человека или усиления воспалительных реакций на эндогенные нейрональные амилоиды [19, 20], тогда как вмешательства в микробиоту, такие как пробиотические добавки, могут предотвратить или даже обратить вспять этот процесс [21, 22].

Микробиом кишечника при БП был недавно исследован, и исследователи предполагают, что комменсальные микроорганизмы изменяются при БП. Sheperjans и коллеги сравнили фекальные микробиомы 72 пациентов с БП и 72 контрольных субъектов путем секвенирования генов бактериальной рибосомальной РНК 16S, который используется для идентификации конкретных бактерий. Связи между клиническими показателями и микробиотой были проанализированы с учетом возможных смешанных факторов. В среднем, количество микробов Prevotellaceae (обычно обнаруживаемых в очень высоких концентрациях в кишечнике вегетарианцев) в фекалиях пациентов с БП было снижено на 77,6%. Относительная численность Prevotellaceae, составляющая 6,5 процента или менее, имела чувствительность 86,1 процента и специфичность 38,9 процента к БП. Анализ, основанный на количестве четырех бактериальных семейств и тяжести запора, выявил пациентов с БП с чувствительностью 66,7% и специфичностью 90,3% [23].

Интересно, что относительная численность микробов другого типа, Enterobacteriaceae, была положительно связана с тяжестью постуральной нестабильности и затруднением походки. Enterobacteriaceae могут быть безвредными или патогенными, как в случае сальмонеллы. Эти данные подтверждают, что кишечный микробиом изменен при БП и связан с моторным

Neurodegeneration and its accumulation depend on the intestinal microbiota. Abnormal microbiota or microbial metabolites can affect neurodegeneration by stimulating human protein formation of amyloid or by enhancing inflammatory responses to endogenous neuronal amyloids [19, 20], while interventions in the microbiota, such as probiotic supplements, can prevent or even reverse this process [21, 22].

The intestinal microbiome in PD has recently been investigated, and researchers suggest that commensal microorganisms change in PD. Sheperjans and colleagues compared the fecal microbiomes of 72 PD patients and 72 control subjects by sequencing the 16S bacterial ribosomal RNA genes, which is used to identify specific bacteria. The relationship between clinical indicators and microbiota was analyzed taking into account possible mixed factors. On average, the number of microbes of Prevotellaceae (usually found in very high concentrations in the intestines of vegetarians) in the feces of patients with PD was reduced by 77.6%. The relative abundance of Prevotellaceae of 6.5 percent or less was 86.1 percent sensitive and 38.9 percent specific for PD. An analysis based on the number of four bacterial families and the severity of constipation revealed patients with PD with a sensitivity of 66.7% and a specificity of 90.3% [23].

Interestingly, the relative abundance of another type of microbes, Enterobacteriaceae, was positively associated with the severity of postural instability and difficulty walking. Enterobacteriaceae can be harmless or pathogenic, as is the case with salmonella. These data confirm that the intestinal microbiome is altered in PD and is associated with the motor phenotype, although the possibility that these changes are epiphenomenal cannot be unequivocally denied [23].

During the sequencing of bacterial ribosomal 16S RNA genes during PD, Russian scientists also found a decrease in the content of bacteria Dorea, Bacteroides, Prevotella, Faecalibacterium and an increase in the content of Christensenella, Catabacter, Lactobacillus, Oscillospira, Bifidobacterium. According to the authors, such a changed composition of microbiota can trigger neuroinflammation, which leads to the aggregation of α -synuclein and the formation of Levi bodies [24]. Such results open up the surprising possibility that changes in the intestinal microbiota can be used as a diagnostic marker, although further large-scale studies are needed.

Sampson T.R. et al. investigated the origin of PD symptoms in mice genetically engineered to overexpress α -synuclein, which continue to develop PD symptoms. Interestingly, mice with overexpression of α -synuclein, devoid of intestinal microbes, are less likely to develop motor disorders. When given a combination of short-chain fatty acids (SCFAs), they show microglial activation in the brain and aggregation of α -synuclein with the appearance of motor functions. These changes are inhibited by antibiotic treatment with minocycline. If α Syn-overexpressing mice are given a humanized microbiota from a patient with

фенотипом, хотя нельзя однозначно отрицать возможность того, что эти изменения являются эпифеноменальными [23].

Российскими учеными при проведении секвенирования генов бактериальной рибосомальной РНК 16S при БП также было обнаружено снижение содержания бактерий *Dorea*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Faecalibacterium* и повышение содержания *Christensenella*, *Catabacter*, *Lactobacillus*, *Oscillospira*, *Bifidobacterium*. Такой измененный состав микробиоты, по мнению авторов, может запускать нейровоспаление, которое ведёт к агрегации α -синуклеина и образованию телец Леви [24]. Такие результаты открывают удивительную возможность того, что изменения в микробиоте кишечника могут быть использованы в качестве диагностического маркера, хотя необходимы дальнейшие широкомасштабные исследования.

Sampson T.R. с соавторами исследовали происхождение признаков БП у мышей, генетически сконструированных для сверхэкспрессии α -синуклеина, которые продолжают развивать признаки БП. Интересно, что мыши со сверхэкспрессией α -синуклеина, лишённые кишечных микробов, проявляют меньшую склонность к развитию двигательных нарушений. Когда им дают комбинацию короткоцепочечных жирных кислот (SCFA), они показывают активацию микроглии в мозге и агрегацию α -синуклеина с появлением двигательных функций. Эти изменения ингибируются лечением антибиотиком миноциклином. Если гнотобионтам со сверхэкспрессией α -синуклеина дают гуманизованную микробиоту от пациента с БП, вероятность возникновения патологии намного выше, чем у трансплантата с микробиотой от здорового субъекта [25]. Эти данные указывают на несколько потенциальных направлений лечения, включая использование антагонистов SCFA, антибиотиков или пробиотиков. Время покажет, окажется ли какой-либо из этих потенциальных терапевтических вариантов плодотворным.

Sun M.F. с коллегами определили, что кишечная микробиота у мышей с БП вызывала двигательную недостаточность и снижение уровня нейротрансмиттера в полосатом теле у нормальных мышей. Секвенирование 16S рРНК выявило, что тип Firmicutes и отряд Clostridiales уменьшился, тогда как тип Proteobacteria, отряды Turicibacterales и Enterobacterales увеличились в фекальных образцах мышей с БП, наряду с повышенным содержанием фекальных SCFA. Примечательно, что трансплантация фекальной микробиоты (FMT) снижала микробный дисбиоз кишечника, уменьшала фекальные SCFA, ослабляла физические нарушения и увеличивала содержание стриатного дофамина и серотонина у мышей с БП. Кроме того, FMT уменьшал активацию микроглии и астроцитов в черной субстанции и уменьшал экспрессию компонентов сигнального пути TLR4 / TNF- α в кишечнике и мозге. Это исследование демонстрирует, что микробный дисбиоз кишечника участвует в патогенезе БП, и FMT мо-

PD, the probability of occurrence of pathology is much higher than that of a transplant with microbiota from a healthy subject [25]. These data point to several potential treatment areas, including the use of SCFA antagonists, antibiotics, or probiotics. Time will tell if any of these potential therapeutic options will be fruitful.

Sun M.F. et colleagues determined that the intestinal microbiota in mice with PD caused motor failure and a decrease in the level of the neurotransmitter in the striatum in normal mice. Sequencing of 16S rRNA revealed that the Firmicutes type and the Clostridiales order decreased, while the Proteobacteria type, the Turicibacterales, and Enterobacterales orders increased in fecal samples of mice with PD, along with increased content of fecal SCFA. It is noteworthy that fecal microbiota transplantation (FMT) reduced microbial intestinal dysbiosis, decreased fecal SCFA, weakened physical disorders and increased striatal dopamine and serotonin in mice with PD. In addition, FMT reduced the activation of microglia and astrocytes in the substantia nigra and decreased the expression of the components of the TLR4 / TNF- α signaling pathway in the intestine and brain. This study demonstrates that microbial intestinal dysbiosis is involved in the pathogenesis of PD, and FMT can protect BP mice by suppressing neuroinflammation and reducing TLR4 / TNF- α signaling [26].

Toll-like receptors (TLRs) play a crucial role in innate immunity, recognizing conservative motifs primarily found in microorganisms, and dysregulation of their transmission may be associated with α -synucleinopathy, such as PD. Excessive stimulation of the innate immune system due to intestinal dysbiosis or excessive bacterial growth of the small intestine, along with a higher permeability of the intestinal barrier, can provoke local and systemic inflammation, as well as activation of intestinal neuroglia, ultimately causing the development of α -synuclein pathology [27]. The contribution of TLR2 and TLR4 to PD can be a double-edged sword: their activation in microglia can cause neurotoxicity, but, on the other hand, they can be important for getting rid of improperly folded α -synuclein, therefore, is neuroprotective [28].

Tamtaji O.R. with colleagues conducted a clinical study in which 60 people with PD participated. Individuals were randomly divided into two groups, one group took a probiotic 8×10^9 CFU / day, and the control group received a placebo for 12 weeks. Compared to placebo, probiotic consumption reduced the manifestations of PD on a unified Parkinson's disease rating scale (MDS UPDRS). Probiotic supplementation also lowered the level of highly sensitive C-reactive protein, malondialdehyde and elevated levels of glutathione. In addition, the use of a probiotic resulted in a statistically significant decrease in insulin levels and insulin resistance, and a statistically significant increase in insulin sensitivity compared to placebo [29].

The traditionally used probiotics of the genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* represent the molecular architecture of peptidoglycan and lipoteichoic acid (LTA),

жет защищать мышей БП, подавляя нейровоспаление и уменьшая передачу сигналов TLR4 / TNF- α [26].

Toll-подобные рецепторы (TLR) играют решающую роль в врожденном иммунитете, распознавая консервативные мотивы, в первую очередь обнаруживаемые в микроорганизмах, и нарушение регуляции их передачи может быть связано с α -синуклеинопатией, такой как БП. Чрезмерная стимуляция врожденной иммунной системы из-за дисбактериоза кишечника или чрезмерного бактериального роста тонкой кишки, наряду с более высокой проницаемостью кишечного барьера, может провоцировать местное и системное воспаление, а также активацию кишечной нейрологии, в конечном итоге вызывая развитие патологии α -синуклеина [27]. Вклад TLR2 и TLR4 в БП может быть обоюдоострым мечом: их активация в микроглии может вызвать нейротоксичность, но, с другой стороны, они могут быть важны для избавления от неправильно свернутого α -синуклеина, следовательно, являясь нейропротективными [28].

Tamtaji O.R. с коллегами провели клиническое исследование, в котором участвовали 60 человек с БП. Индивидуумы были случайным образом разделены на две группы, одна группа принимала пробиотик 8×10^9 КОЕ / день, группа контроля — плацебо в течение 12 недель. По сравнению с плацебо, потребление пробиотика уменьшало проявления БП по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (MDS UPDRS). Добавки пробиотиков также снижали уровень высокочувствительного С-реактивного белка, малонового диальдегида и повышенные уровни глутатиона. Кроме того, употребление пробиотика привело к статистически значимому снижению уровня инсулина, и резистентности к инсулину, и статистически значимому повышению чувствительности к инсулину по сравнению с плацебо [29].

Традиционно используемые пробиотики родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, представляют молекулярную архитектуру пептидогликана и липотейхоевая кислоты (ЛТА), которые взаимодействуют с гетеродимерами TLR2 / 6. Изменения в структуре ЛТА или удаление ЛТА вызывали значительные противовоспалительные последствия, наблюдаемые на мышинной модели как колита, так и рака толстой кишки, что позволяет предположить, что грамположительные пробиотики с пониженной экспрессией ЛТА более склонны модулировать противовоспалительные иммунологические последствия при дегенеративных заболеваниях [30].

БА является прогрессирующим и необратимым нейродегенеративным заболеванием, которое приводит к постепенному ухудшению когнитивных функций и в конечном итоге приводит к деменции. До настоящего времени не сообщалось о каких-либо клинически успешных терапевтических стратегиях для лечения или профилактики этого заболевания.

Kobayashi Y. с соавторами исследовали влияние пе-

which interact with TLR2 / 6 heterodimers. Changes in the structure of LTA or the removal of LTA caused significant anti-inflammatory effects observed in a mouse model of both colitis and colorectal cancer intestines, suggesting that gram-positive probiotics with reduced LTA expression are more likely to modulate the anti-inflammatory immunological effects in generative diseases [30].

AD is a progressive and irreversible neurodegenerative disease, which leads to a gradual deterioration in cognitive function and ultimately leads to dementia. To date, no clinically successful therapeutic strategies for treating or preventing this disease have been reported.

Kobayashi Y. et al. Investigated the effect of the oral administration of strain A1 of *Bifidobacterium breve* (B. breve A1) on the behavior and physiological processes in mice of the BA model. Scientists have found that administering B. breve A1 to mice with AD reversed impairment of alternating behavior in the Y-maze test and shorter delay time in the passive avoidance test, indicating that the administration of a probiotic prevent cognitive dysfunction. It was also demonstrated that non-viable components of the bacterium or its acetate metabolite (SCFAs) partially reduced the cognitive decline observed in mice with AD. Analysis of gene profiles showed that consumption of B. breve A1 suppressed the hippocampal manifestations of inflammatory and immunoreactive genes induced by β -amyloid [31]. These data suggest that B. breve A1 has a therapeutic potential to prevent cognitive impairment in AD.

In addition, a group of Iranian scientists conducted a clinical study of 60 patients with AD. The probiotic group received 200 ml per day of probiotic milk containing *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus fermentum* (2×10^9 CFU / g each), the control group received milk without probiotics for 12 weeks. Patients treated with probiotics showed a significant improvement in the Mental Health Status Score (MMSE). In addition, changes in the plasma of malondialdehyde (MDA), serum highly sensitive reactive protein C, insulin resistance, a function of β -cells, triglycerides in blood serum in the probiotic group also significantly differed. In general, the authors showed that the consumption of probiotics positively affects cognitive function and some metabolic conditions in patients with AD [32].

The conducted studies give hope for the effective use of probiotics for the prevention and treatment of neurodegenerative diseases.

Antibiotics in the correction of neurodegenerative diseases

Dysbiosis in neurodegenerative diseases can be stopped by antibiotic therapy. Rifaximin is a nonabsorbable antibiotic, can be effective in treating the Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in PD due to its effect on gram-negative and gram-positive aerobic and anaerobic bacteria [33]. Various other antibacterial agents (for example,

порального введения штамма A1 *Bifidobacterium breve* (*B. breve* A1) на поведение и физиологические процессы у мышей модели БА. Ученые обнаружили, что введение *B. breve* A1 мышам с БА обратило вспять нарушение альтернирующего поведения в тесте Y-лабиринта и сокращение времени задержки в тесте пассивного избегания, что указывает на то, что назначение пробиотика предотвращает когнитивную дисфункцию. Было также продемонстрировано, что нежизнеспособные компоненты бактерии или ее метаболита ацетата (SCFAs) частично уменьшали когнитивное снижение, наблюдаемое у мышей с БА. Анализ профилей генов показал, что потребление *B. breve* A1 подавляло гиппокампальные проявления воспалительных и иммунореактивных генов, индуцируемых β -амилоидом [31]. Эти данные свидетельствуют о том, что *B. breve* A1 обладает терапевтическим потенциалом для предотвращения когнитивных нарушений при БА.

Кроме того, группой иранских ученых было проведено клиническое исследование среди 60 пациентов с БА. Группа, получавшая пробиотики, принимала 200 мл в день пробиотического молока, содержащего *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus fermentum* (2×10^9 КОЕ / г для каждого), группа контроля – молоко без пробиотиков в течение 12 недель. У пациентов, получавших пробиотик, наблюдалось значительное улучшение показателя краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE). Кроме того, изменения в плазме малонового диальдегида (MDA), сывороточного высокочувствительного реактивного белка С, резистентности к инсулину, функция β -клеток, триглицеридов в сыворотке крови в пробиотической группе также достоверно различались. В целом, авторы показали, что потребление пробиотиков положительно влияет на когнитивную функцию и некоторые метаболические состояния у пациентов с БА [32].

Проведенные исследования дают надежду на эффективное применение пробиотиков для профилактики и лечения нейродегенеративных заболеваний.

Антибиотики в коррекции нейродегенеративных заболеваний

Дисбиоз при нейродегенеративных заболеваниях может быть купирован антибиотикотерапией. Рифаксимин, неадсорбируемый антибиотик широкого спектра действия, может быть эффективным при лечении синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки (SIBO) при БП благодаря его действию на грамотрицательные и грамположительные аэробные и анаэробные бактерии [33]. Различные другие антибактериальные средства (например, метронидазол, цiproфлоксацин, норфлоксацин, амоксициллин клавуланат, тетрациклин, доксициклин, неомицин) были оценены для лечения SIBO, но не дали четкого ответа относительно наиболее подходящего типа антибиотика и связанной с ним дозировки. Появляется все больше

метронидазол, цiproфлоксацин, норфлоксацин, амоксициллин-клавуланат, тетрациклин, доксициклин, неомицин) were evaluated for the treatment of SIBO but did not give a clear answer regarding the most suitable type of antibiotic and its associated dosage. There is growing evidence that minocycline causes neuroprotective effects in PD due to its ability to restore intestinal microbiota balance (shortening Firmicutes / Bacteroidetes) [34].

In recent years, β - lactam antibiotics have been actively tested to alleviate symptoms and alter the natural course of various neurodegenerative diseases. In particular, ceftriaxone (CEF) is currently attracting the scientific community due to its many mechanisms of neuroprotective action, such as regulation of the expression of the GLT-1 glutamate transporter, weakening of oxidative stress and neuroinflammation. For example, in animal models of Parkinson's disease, CEF demonstrates the restoration of memory deficiency [35], the reduction of abnormal uncontrolled movements [36], the weakening of oxidative damage, and the restoration of reduced levels of endogenous antioxidant enzymes [37, 38]. In addition, CEF modulated tyrosine hydroxylase expression [36], α -synuclein expression [39] and neuroinflammation [38], and also prevented dopaminergic degeneration [40], while increasing GLT-1 expression and glutamate uptake [36].

In CEF-treated animals, restoration of impaired memory and cognitive function and density of neurons was also observed [42]. CEF also attenuated elevated acetylcholinesterase enzyme levels and oxidative stress [43]. In addition, the introduction of CEF into animal models of AD showed increased expression of GLT-1, preservation of synaptic proteins, and suppression of tau proteins [41]. In addition, CEF demonstrated a neuroprotective effect on various models of amyotrophic lateral sclerosis [44] and Huntington's disease [45].

It is well known that abnormally elevated levels of glutamate (HLR) in the brain can cause neuronal damage and excitotoxicity, which contributes to the pathogenesis of various neurological disorders, including PD and AD [46]. There are various transporters of glutamate involved in the cessation of glutamatergic transmission and physiological actions [48]. The presynaptic glutamate transporter, GLT-1, releases most of the glutamate released in the cortex and hippocampus [48]. There is also increasing evidence suggesting the blockade of certain GLU receptors and/or increased expression of GLT-1, which improves neurological outcomes in various experimental models of neurological diseases [49].

Long-term neuroinflammation and oxidative stress are other pathological processes involved in brain aging and neurodegeneration [50, 51]. Neuroinflammation has been reported to be a key factor in various neurological disorders, including neurodegenerative diseases and central nervous system damage [52]. Therefore, controlling neuroinflammation limits abnormal changes and the progression of various neurological disorders [53]. In particular, CEF pretreatment has shown attenuation of pro-

доказательств того, что миноциклин вызывает нейропротекторные эффекты при БП, благодаря его способности восстанавливать баланс микробиоты кишечника (сокращение Firmicutes / Bacteroidetes) [34].

В последние годы активно ведутся испытания β -лактамов антибиотиков для облегчения симптомов и изменения естественного течения различных нейродегенеративных заболеваний. В частности, цефтриаксон (CEF) в настоящее время привлекает научное сообщество, благодаря своим многочисленным механизмам нейропротективного действия, таким как, регуляция экспрессии транспортера глутамата GLT-1, ослабление окислительного стресса и нейровоспаления. Например, на животных моделях болезни Паркинсона CEF демонстрирует восстановление дефицита памяти [35], уменьшение ненормальных неконтролируемых движений [36], ослабление окислительного повреждения и восстановление сниженных уровней эндогенных антиоксидантных ферментов [37, 38]. Кроме того, CEF модулировал экспрессию тирозин-гидроксилазы [36], экспрессию α -синуклеина [39] и нейровоспаление [38], а также предотвращал дофаминергическую дегенерацию [40], при этом повышая уровень экспрессии GLT-1 и поглощение глутамата [36].

У CEF-обработанных животных также наблюдалось восстановление нарушенной памяти и когнитивной функции и плотности нейронов [42]. CEF также ослаблял повышенный уровень фермента ацетилхолинэстеразы и окислительный стресс [43]. Кроме того, введение CEF животным моделям БА показало усиление экспрессии GLT-1, сохранение синаптических белков и подавление тау-белков [41]. Кроме того, CEF продемонстрировал нейропротекторное действие на различных моделях бокового амиотрофического склероза [44] и болезни Хантингтона [45].

Хорошо известно, что ненормально повышенный уровень глутамата (ГЛУ) в головном мозге может вызывать повреждение нейронов и эксцитотоксичность, которая способствует патогенезу различных неврологических расстройств, включая БП и БА [46]. Существуют разные транспортеры глутамата, участвующие в прекращении глутаматергической передачи и физиологических действиях [48]. Пресинаптический транспортер глутамата, GLT-1, освобождает большую часть глутамата, выделяющегося в коре и гиппокампе [48]. Существует также все больше свидетельств, предполагающих блокаду определенных рецепторов ГЛУ и/или усиление экспрессии GLT-1, которые улучшают неврологические исходы в различных экспериментальных моделях неврологических заболеваний [49].

Длительное нейровоспаление и окислительный стресс являются другими патологическими процессами, вовлеченными в старение мозга и нейродегенерацию [50, 51]. Сообщалось, что нейровоспаление является ключевым фактором при различных неврологических расстройствах, включая нейродегенеративные заболевания и повреждение ЦНС [52]. Следова-

inflammatory mediators, including NF- κ B, IL-1 β , INF- γ , and/or TNF- α , in various models of neurological disorders such as PD [38], which may contribute to neuroprotective effects of CEF.

BDNF is a neurotrophic factor that plays a crucial role in neuronal survival, neurogenesis, and plasticity, and abnormal expression of BDNF is observed in neurodegenerative diseases. There are several studies that reported that CEF caused upregulation and restoration of lower levels of BDNF [38].

In addition, CEF can exert its neuroprotective effect through other mechanisms, such as affecting the metabolism and clearance of β -amyloid and tau protein in the BA model, preventing the polymerization of α -synuclein in Levy bodies [39] and PD [54], which, of course, requires further research to prove that the neuroprotective effect of CEF is also mediated by these important pathological proteins.

Conclusion

Thus, probiotics and antibiotics can have a neuroprotective effect, which can affect a wide range of neurological disorders, including PD, AD. We hope that in the coming years it will be possible to confirm the validity of modulation of the intestinal microbiota as a viable therapeutic strategy for the treatment of neurodegenerative disorders. Given that probiotics and some antibiotics (in particular β -lactams) can partially suppress inflammation through the production of anti-inflammatory cytokines, the use of probiotics and antibiotics seems to be an interesting area of therapy, given their huge potential as drugs or prophylactic against neurodegeneration. The potential of probiotic drugs is due to the fact that they have a beneficial effect on the composition and function of the intestinal microbiota, restoring the complex dialogue between intestinal microbes and the host and, ultimately, restoring the balanced axis of the microbiota-intestines-brain. If we can take advantage of the additional therapeutic effects of existing drugs, treatments that target the disease process can quickly become available, providing patients with radical, more effective alternatives. Such a breakthrough is essential.

тельно, контроль нейровоспаления ограничивает ненормальные изменения и прогрессирование различных неврологических расстройств [53]. В частности, предварительная обработка CEF показала ослабление провоспалительных медиаторов, включая NF- κ B, IL-1b, INF-g и/или TNF-a, в различных моделях неврологических расстройств, таких как ПД [38], которые могут вносить свой собственный вклад в нейропротективные эффекты CEF.

BDNF является нейротрофическим фактором, который играет решающую роль в выживании нейронов, нейрогенезе и пластичности, а ненормальная экспрессия BDNF наблюдается при нейродегенеративных заболеваниях. Существует несколько исследований, в которых сообщалось, что CEF вызывал повышенную регуляцию и восстановление пониженных уровней BDNF [38].

Кроме того, CEF может оказывать свое нейропротективное действие посредством других механизмов, таких как воздействие на метаболизм и клиренс белка β -амилоида и tau в модели БА, предотвращение полимеризации α -синуклеина в тельца Леви [39] и ПД [54], что, разумеется, требует дальнейших исследований, чтобы доказать, что нейропротекторное действие CEF также опосредуется этими важными патологическими белками.

Заключение

Таким образом, пробиотики и антибиотики могут оказывать нейропротективное действие, которое может влиять на широкий спектр неврологических расстройств, включая ПД, БА. Мы надеемся, что в ближайшие годы удастся подтвердить обоснованность модуляции кишечной микробиоты как жизнеспособной терапевтической стратегии лечения нейродегенеративных расстройств. Учитывая, что пробиотики и некоторые антибиотики (в частности β -лактамы), могут частично подавлять воспаление посредством производства противовоспалительных цитокинов, использование пробиотиков и антибиотиков, представляется интересным направлением терапии, учитывая их огромный потенциал в качестве лекарств или профилактических средств против нейродегенерации. Потенциал пробиотических лекарственных средств связан с тем фактом, что они оказывают благотворное влияние на состав и функцию микробиоты кишечника, восстанавливая сложный диалог между кишечными микробами и хозяином и, в конечном счете, восстанавливая сбалансированную ось микробиота-кишечник-головной мозг. Если мы сможем использовать дополнительные терапевтические эффекты уже имеющихся лекарственных средств, методы лечения, которые нацелены на процесс заболевания, могут быстро стать доступными, предоставляя пациентам радикальные, более эффективные альтернативы. Такой прорыв крайне необходим.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cummings J. Disease modification and neuroprotection in neurodegenerative disorders. *Transl. Neurodegener.* 2017. 6: 25. DOI: 10.1186/s40035-017-0096-2
2. Kim T.W. Drug repositioning approaches for the discovery of new therapeutics for alzheimer's disease. *Neurotherapeutics.* 2015. 12 (1): 132–142. DOI: 10.1007/s13311-014-0325-7
3. Kramer P., Bressan P. Humans as Superorganisms: How Microbes, Viruses, Imprinted Genes, and Other Selfish Entities Shape Our Behavior. *Perspect Psychol Sci.* 2015. Jul.10(4): 464-481.
4. Liang S., Wu X., Jin F. Gut-brain physiology: rethinking psychology from the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in Integrative Neuroscience.* 2018. 12: 1–24
5. Shanahan F., van Sinderen D., O'Tool P. W., Stanton C. Feeding the microbiota: transducer of nutrient signals for the host. *Gut.* 2017. 66 (9). 1709–1717.
6. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J. E., Wolfe B. E. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014. 505 (7484): 559–563. DOI: 10.1038/nature 12820
7. Daien C. I., Pinget G. V., Tan J. K., Macia L. Detrimental impact of microbiota-accessible carbohydrate-deprived diet on gut and immune homeostasis: an overview. *Front. Immunol.* 2017. 8: 548. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00548
8. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Backhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* 2016. 165: 1332–1345. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041
9. Sonnenburg E. D., Smits S.A. Tikhonov M., Higginbottom S.K., Wingreen Sonnenburg J. L. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature.* 2016. 529: 212–215. DOI: 10.1038/nature16504
10. Suez J., Korem T., Zeevi D., Zilberman-Schapira G., Thaiss C. A., Maza O. et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature.* 2014. 514: 181–186. DOI: 10.1038/nature13793
11. Chassaing B., Koren O., Goodrich J. K., Poole A. C., Srinivasan S., Ley R. E. et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* 2015. 519: 92–96. DOI: 10.1038/nature14232
12. Jin Y., Wu S., Zeng Z., Fu Z. Effects of environmental pollutants on gut microbiota. *Environ. Pollut.* 2017. 222: 1–9. DOI: 10.1016/j.envpol.2016.11.045
13. Hallgren M., Herring M. P., Owen N., Dunstan D., Ekblom O., Helgadottir B. et al. Exercise, physical activity, and sedentary behavior in the treatment of depression: broadening the scientific perspectives and clinical opportunities. *Front. Psychiatry* 2016. 7:36. DOI: 10.3389/fpsy.2016.00036
14. Zhao L., Zhang C. Microbiome: keeping rhythm with your gut. *Nat. Microbiol.* 2017. 2:16273. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.273
15. Blaser M. J. Antibiotic use and its consequences for

REFERENCES

1. Cummings J. Disease modification and neuroprotection in neurodegenerative disorders. *Transl. Neurodegener.* 2017. 6: p/25. DOI: 10.1186/s40035-017-0096-2
2. Kim T.W. Drug repositioning approaches for the discovery of new therapeutics for alzheimer's disease. *Neurotherapeutics.* 2015. 12 (1): pp. 132–142. DOI: 10.1007/s13311-014-0325-7
3. Kramer P., Bressan P. Humans as Superorganisms: How Microbes, Viruses, Imprinted Genes, and Other Selfish Entities Shape Our Behavior. *Perspect Psychol Sci.* 2015. Jul.10(4): pp. 464-481.
4. Liang S., Wu X., Jin F. Gut-brain physiology: rethinking psychology from the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in Integrative Neuroscience.* 2018. 12: pp. 1–24
5. Shanahan F., van Sinderen D., O'Tool P. W., Stanton C. Feeding the microbiota: transducer of nutrient signals for the host. *Gut.* 2017. 66 (9): pp 1709–1717.
6. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J. E., Wolfe B. E. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014. 505 (7484): pp..559–563. DOI: 10.1038/nature 12820
7. Daien C. I., Pinget G. V., Tan J. K., Macia L. Detrimental impact of microbiota-accessible carbohydrate deprived diet on gut and immune homeostasis: an overview. *Front. Immunol.* 2017. 8: p 548. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00548
8. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Backhed F. From dietary fiber to host physiology: short chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* 2016. 165: pp.1332–1345. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041
9. Sonnenburg E. D., Smits S.A. Tikhonov M., Higginbottom S.K., Wingreen Sonnenburg J. L. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature.* 2016. p. 529: 212–215. DOI: 10.1038/nature16504
10. Suez J., Korem T., Zeevi D., Zilberman-Schapira G., Thaiss C. A., Maza O. et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature.* 2014. 514: pp. 181–186. DOI: 10.1038/nature13793
11. Chassaing B., Koren O., Goodrich J. K., Poole A. C., Srinivasan S., Ley R. E. et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature.* 2015. 519: pp. 92–96. DOI: 10.1038/nature14232
12. Jin Y., Wu S., Zeng Z., Fu Z. Effects of environmental pollutants on gut microbiota. *Environ. Pollut.* 2017. 222: pp. 1–9. DOI: 10.1016/j.envpol.2016.11.045
13. Hallgren M., Herring M. P., Owen N., Dunstan D., Ekblom O., Helgadottir B. et al. Exercise, physical activity, and sedentary behavior in the treatment of depression: broadening the scientific perspectives and clinical opportunities. *Front. Psychiatry.* 2016. 7: p. 36. DOI: 10.3389/fpsy.2016.00036
14. Zhao L., Zhang C. Microbiome: keeping rhythm with your gut. *Nat. Microbiol.* 2017. 26: p. 16273. DOI:

- the normal microbiome. *Science*. 2016. 352: 544–545. DOI: 10.1126/science.aad9358
16. Шендеров Б.А., Голубев В.Л., Данилов А.Б., Прищепа А.В. Кишечная микробиота человека и нейродегенеративные заболевания. *Поликлиника*. 2016. 1-1: 7-13.
17. Xie A., Gao J., Xu L., Meng D. Shared mechanisms of neurodegeneration in alzheimer's disease and parkinson's disease. *Biomed. Res. Int.* 2014. 2014: 648740. DOI: 10.1155/2014/648740
18. Franco-Iborra S., Vila M., Perier, C. Mitochondrial Quality control in neurodegenerative diseases: focus on parkinson's disease and huntington's disease. *Front. Neurosci.* 2018. 12:342. DOI: 10.3389/fnins.2018.00342
19. Friedland R. P., Chapman M. R. The role of microbial amyloid in neurodegeneration. *PLoS Pathog.* 2017. 13: e1006654. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006654
20. Minter M. R., Hinterleitner R., Meisel M., Zhang C., Leone V., Zhang X. et al. Antibiotic-induced perturbations in microbial diversity during postnatal development alters amyloid pathology in an aged APPSWE/PS1DeltaE9 murine model of Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 2017. 7:10411. DOI: 10.1038/s41598-017-11047-w
21. Hu X., Wang T., Jin, F. Alzheimer's disease and gut microbiota. *Sci. China Life Sci.* 2016. 59 (10): 1006–1023. DOI: 10.1007/s11427-016-5083-9
22. Westfall S., Lomis N., Kahouli I., Dia S. Y., Sing, S. P., Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017. 74: 3769–3787. DOI: 10.1007/s00018-017-2550-9
23. Scheperjans F., Aho V., Pereira P.A., Koskinen K., Paulin L., Pekkonen E. et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord.* 2015. 30(3): 350-358.
24. Петров В.А., Салтыкова И.В., Жукова И.А., Алифирова В.М., Жукова Н.Г., Дорофеева Ю.Б. и др. Исследование микробиоты кишечника при болезни Паркинсона. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016. Т. 162 (12):700-703.
25. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T., Janssen S., Shastri G.G., Ilhan Z.E. et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell.* 2016.167(6): 1469-1480.
26. Sun MF, Zhu YL, Zhou ZL, Jia XB, Xu YD, Yang Q, 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 Behav Immun.* 2018 May. 70:48-60. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.02.005.
27. Caputi V., Giron M.C. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 6. 19(6): 1689. DOI: 10.3390/ijms19061689.
28. Rietdijk C.D., van Wezel R.J., Garssen J., Kraneveld A.D. Neuronal toll-like receptors and neuro-immunity in Parkinson's disease, Alzheimer's disease and stroke. *Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2016. 3:27–37. DOI: 10.20517/2347-8659.2015.28
- 10.1038/nmicrobiol.2016.273
15. Blaser M. J. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016. 352: pp. 544–545. DOI: 10.1126/science.aad9358
16. Shenderov B.A., Golubev V.L., Danilov A.B., Prishchepa A.V. Gut human microbiota and neurodegenerative diseases. [Kishechnaya mikrobota cheloveka i nejrodegenerativnye zabolovaniya] *Policlinic [Poliklinika]* 2016, no 1-1: pp. 7-13. (InRuss.)
17. Xie A., Gao J., Xu L., Meng D. Shared mechanisms of neurodegeneration in alzheimer's disease and parkinson's disease. *Biomed. Res. Int.* 2014. 2014: p. 648740. DOI: 10.1155/2014/648740
18. Franco-Iborra S., Vila M., Perier, C. Mitochondrial Quality control in neurodegenerative diseases: focus on parkinson's disease and huntington's disease. *Front. Neurosci.* 2018. 12: p. 342. DOI: 10.3389/fnins.2018.00342
19. Friedland R. P., Chapman M. R. The role of microbial amyloid in neurodegeneration. *PLoS Pathog.* 2017. 13: e1006654. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006654
20. Minter M. R., Hinterleitner R., Meisel M., Zhang C., Leone V., Zhang X. et al. Antibiotic-induced perturbations in microbial diversity during postnatal development alters amyloid pathology in an aged APPSWE/PS1DeltaE9 murine model of Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 2017. 7: p. 10411. DOI: 10.1038/s41598-017-11047-w
21. Hu X., Wang T., Jin, F. Alzheimer's disease and gut microbiota. *Sci. China Life Sci.* 2016. 59 (10): pp. 1006–1023. DOI: 10.1007/s11427-016-5083-9
22. Westfall S., Lomis N., Kahouli I., Dia S. Y., Sing, S. P., Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017. 74: pp. 3769–3787. DOI: 10.1007/s00018-017-2550-9
23. Scheperjans F., Aho V., Pereira P.A., Koskinen K., Paulin L., Pekkonen E. et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015. 30(3): pp. 350-358.
24. Petrov V.A., Saltykova I.V., Zhukova I.A., Alifirova V.M., Zhukova N.G., Dorofeeva YU.B. et al. Study of intestinal microbiota in Parkinson's disease. [Issledovanie mikrobioty kishechnika pri bolezni Parkinsona] *Bulletin of Experimental Biology and Medicine [Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny]*. 2016. Vol. 162 (12): pp. 700-703. (InRuss.)
25. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T., Janssen S., Shastri G.G., Ilhan Z.E. et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell.* 2016.167(6): pp. 1469-1480 e1412.
26. Sun MF, Zhu YL, Zhou ZL, Jia XB, Xu YD, Yang Q, 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 Behav Immun.* 2018 May. 70: pp. 48-60. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.02.005.
27. Caputi V., Giron M.C. Microbiome-Gut-Brain

29. Tamtaji O.R., Taghizadeh M., Daneshvar Kakhaki R., Kouchaki E., Bahmani F., Borzabadi S. et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2019. 38 (3):1031 – 1035.
30. Sanders M.E., Benson A., Lebeer S., Merenstein D.J., Klaenhammer T.R. Shared mechanisms among probiotic taxa: Implications for general probiotic claims. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2018. 49:207–216. DOI: 10.1016/j.copbio.2017.09.007.
31. Kobayashi Y., Sugahara H., Shimada K., Mitsuyama E., Kuhara T., Yasuoka A. et al. Therapeutic potential of *Bifidobacterium breve* strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2017. 7(1):13510. DOI: 10.1038/s41598-017-13368-2
32. Akbari E., Asemi Z., Daneshvar Kakhaki R., Bahmani F., Kouchaki E., Tamtaji O.R. et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Front Aging Neurosci.* 2016. 68:256. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00256
33. Barboza J.L., Okun M.S., Moshiree B. The treatment of gastroparesis, constipation and small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with Parkinson's disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 2015. 16: 2449–2464. DOI: 10.1517/14656566.2015.1086747.
34. Parashar A., Udayabanu M. Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2017. 38: 1–7. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.002.
35. Huang C. K., Chang Y. T., Amstislavskaya T. G., Tikhonova M. A., Lin C. L., Hung C. S. et al. Synergistic effects of ceftriaxone and erythropoietin on neuronal and behavioral deficits in an MPTP-induced animal model of Parkinson's disease dementia. *Behav. Brain Res.* 2015. 294: 198–207. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.08.011
36. Chotibut T., Davis R. W., Arnold J. C., Frenck Z., Gurwara S., Bondada V. et al. Ceftriaxone increases glutamate uptake and reduces striatal tyrosine hydroxylase loss in 6-OHDA Parkinson's model. *Mol. Neurobiol.* 2014. 49:1282–1292. DOI: 10.1007/s12035-013-8598-0
37. Bisht R., Kaur B., Gupta H., Prakash A. Ceftriaxone mediated rescue of nigral oxidative damage and motor deficits in MPTP model of Parkinson's disease in rats. *Neurotoxicology.* 2014. 44: 71–79. DOI: 10.1016/j.neuro.2014.05.009
38. Kaur B., Prakash A. Ceftriaxone attenuates glutamate-mediated neuro-inflammation and restores BDNF in MPTP model of Parkinson's disease in rats. *Pathophysiology.* 2017. 24: 71–79. DOI: 10.1016/j.pathophys.2017.02.001
39. Ho Y., Weng J., Lin C., Shen M., Li H., Liao W. et al. Ceftriaxone treatment for neuronal deficits: a histological and MEMRI study in a rat model of dementia with lewy bodies. *Behav. Neurol.* 2018:4618716. DOI: 10.1155/2018/4618716
40. Ho S. C., Hsu C. C., Pawlak C. R., Tikhonova M. A., Lai T. J., Amstislavskaya T. G. et al. Effects of ceftriaxone Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 6. 19(6): p. 1689. DOI: 10.3390/ijms19061689.
28. Rietdijk C.D., van Wezel R.J., Garssen J., Kraneveld A.D. Neuronal toll-like receptors and neuro-immunity in Parkinson's disease, Alzheimer's disease and stroke. *Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2016. 3: pp. 27–37. DOI: 10.20517/2347-8659.2015.28
29. Tamtaji O.R., Taghizadeh M., Daneshvar Kakhaki R., Kouchaki E., Bahmani F., Borzabadi S. et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2019. 38 (3): pp. 1031 – 1035.
30. Sanders M.E., Benson A., Lebeer S., Merenstein D.J., Klaenhammer T.R. Shared mechanisms among probiotic taxa: Implications for general probiotic claims. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2018. 49:207–216. DOI: 10.1016/j.copbio.2017.09.007.
31. Kobayashi Y., Sugahara H., Shimada K., Mitsuyama E., Kuhara T., Yasuoka A. et al. Therapeutic potential of *Bifidobacterium breve* strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2017. 7(1): p. 13510. DOI: 10.1038/s41598-017-13368-2
32. Akbari E., Asemi Z., Daneshvar Kakhaki R., Bahmani F., Kouchaki E., Tamtaji O.R. et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Front Aging Neurosci* 2016. 68: p.256. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00256
33. Barboza J.L., Okun M.S., Moshiree B. The treatment of gastroparesis, constipation and small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with Parkinson's disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 2015. 16: pp. 2449–2464. DOI: 10.1517/14656566.2015.1086747.
34. Parashar A., Udayabanu M. Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2017. 38: pp. 1–7. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.002.
35. Huang C. K., Chang Y. T., Amstislavskaya T. G., Tikhonova M. A., Lin C. L., Hung C. S. et al. Synergistic effects of ceftriaxone and erythropoietin on neuronal and behavioral deficits in an MPTP-induced animal model of Parkinson's disease dementia. *Behav. Brain Res.* 2015. 294: pp. 198–207. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.08.011
36. Chotibut T., Davis R. W., Arnold J. C., Frenck Z., Gurwara S., Bondada V. et al. Ceftriaxone increases glutamate uptake and reduces striatal tyrosine hydroxylase loss in 6-OHDA Parkinson's model. *Mol. Neurobiol.* 2014. 49: pp. 1282–1292. DOI: 10.1007/s12035-013-8598-0
37. Bisht R., Kaur B., Gupta H., Prakash A. Ceftriaxone mediated rescue of nigral oxidative damage and motor deficits in MPTP model of Parkinson's disease in rats. *Neurotoxicology.* 2014. 44: pp. 71–79. DOI: 10.1016/j.neuro.2014.05.009
38. Kaur B., Prakash A. Ceftriaxone attenuates glutamate-mediated neuro-inflammation and restores

- on the behavioral and neuronal changes in an MPTP-induced Parkinson's disease rat model. *Behav. Brain Res.* 2014. 268: 177–184. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.04.022
41. Zumkeh J., Rodriguez-Ortiz C. J., Cheng D., Kieu Z., Wai T., Hawkins C. et al. Ceftriaxone ameliorates tau pathology and cognitive decline via restoration of glial glutamate transporter in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2015. 36: 2260–2271. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.005
42. Tikhonova M. A., Ho S. C., Akopyan A. A., Kolosova N. G., Weng J. C., Meng W. Y. et al. Neuroprotective effects of ceftriaxone treatment on cognitive and neuronal deficits in a rat model of accelerated senescence. *Behav. Brain Res.* 2017. 3306: 8–16. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.05.002
43. Akina S., Thati M., Puchchakayala G. Neuroprotective effect of ceftriaxone and selegiline on scopolamine induced cognitive impairment in mice. *Adv. Biol. Res.* 2013. 7: 266–275. DOI: 10.5829/idosi.abr.2013.7.6.75119
44. Cudkowicz M. E., Titus S., Kearney M., Yu H., Sherman A., Schoenfeld D. et al. Safety and efficacy of ceftriaxone for amyotrophic lateral sclerosis: a multi-stage, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014. 13: 1083–1091. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70222-4
45. Sari Y., Prieto A. L., Barton S. J., Miller B. R., Rebec G. V. Ceftriaxone-induced up-regulation of cortical and striatal GLT1 in the R6/2 model of Huntington's disease. *J. Biomed. Sci.* 2010. 17:62. DOI: 10.1186/1423-0127-17-62
46. Annweiler C., Brugg B., Peyrin J. M., Bartha R., Beauchet, O. Combination of memantine and vitamin D prevents axon degeneration induced by amyloid-beta and glutamate. *Neurobiol. Aging* 2014. 35: 331–335. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.029
47. Divito C. B., Underhill S. M. Excitatory amino acid transporters: roles in glutamatergic neurotransmission. *Neurochem. Int.* 2014; 73: 172–180. DOI: 10.1016/j.neuint.2013.12.008
48. Scofield M. D., Kalivas P. W. Astrocytic dysfunction and addiction: consequences of impaired glutamate homeostasis. *Neuroscientist* 2014; 20: 610–622. DOI: 10.1177/1073858413520347
49. Bai X., Zhang C., Chen A., Liu W., Li J., Sun Q. et al. Protective effect of edaravone on glutamate-induced neurotoxicity in spiral ganglion neurons. *Neural Plast.* 2016:4034218. DOI: 10.1155/2016/4034218
50. Lee S.-G., Su Z.-Z., Emdad L., Gupta P., Sarkar D., Borjabad A., et al. Mechanism of ceftriaxone induction of excitatory amino acid transporter-2 expression and glutamate uptake in primary human astrocytes. *J. Biol. Chem.* 2008. 283: 13116–13123. DOI: 10.1074/jbc.M707697200
51. Shah S. A., Amin F. U., Khan M., Abid M. N., Rehman, S. U., Kim T. H. et al. Anthocyanins abrogate glutamate-induced AMPK activation, oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegeneration in postnatal rat brain. *J. Neuroinflammation* 2016. 13: 286. DOI: 10.1186/s12974-016-0752-y
- BDNF in MPTP model of Parkinson's disease in rats. *Pathophysiology* 2017. 24: pp. 71–79. DOI: 10.1016/j.pathophys.2017.02.001
39. Ho Y., Weng J., Lin C., Shen M., Li H., Liao W. et al. Ceftriaxone treatment for neuronal deficits: a histological and MEMRI study in a rat model of dementia with lewy bodies. *Behav. Neurol.* 2018: p. 4618716. DOI: 10.1155/2018/4618716
40. Ho S. C., Hsu C. C., Pawlak C. R., Tikhonova M. A., Lai T. J., Amstislavskaya T. G. et al. Effects of ceftriaxone on the behavioral and neuronal changes in an MPTP-induced Parkinson's disease rat model. *Behav. Brain Res.* 2014. 268: pp. 177–184. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.04.022
41. Zumkeh J., Rodriguez-Ortiz C. J., Cheng D., Kieu Z., Wai T., Hawkins C. et al. Ceftriaxone ameliorates tau pathology and cognitive decline via restoration of glial glutamate transporter in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2015. 36: pp. 2260–2271. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.005
42. Tikhonova M. A., Ho S. C., Akopyan A. A., Kolosova N. G., Weng J. C., Meng W. Y. et al. Neuroprotective effects of ceftriaxone treatment on cognitive and neuronal deficits in a rat model of accelerated senescence. *Behav. Brain Res.* 2017. 3306: pp. 8–16. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.05.002
43. Akina S., Thati M., Puchchakayala G. Neuroprotective effect of ceftriaxone and selegiline on scopolamine induced cognitive impairment in mice. *Adv. Biol. Res.* 2013. 7: pp. 266–275. DOI: 10.5829/idosi.abr.2013.7.6.75119
44. Cudkowicz M. E., Titus S., Kearney M., Yu H., Sherman A., Schoenfeld D. et al. Safety and efficacy of ceftriaxone for amyotrophic lateral sclerosis: a multi-stage, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014. 13: pp. 1083–1091. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70222-4
45. Sari Y., Prieto A. L., Barton S. J., Miller B. R., Rebec G. V. Ceftriaxone-induced up-regulation of cortical and striatal GLT1 in the R6/2 model of Huntington's disease. *J. Biomed. Sci.* 2010. 17: p. 62. DOI: 10.1186/1423-0127-17-62
46. Annweiler C., Brugg B., Peyrin J. M., Bartha R., Beauchet, O. Combination of memantine and vitamin D prevents axon degeneration induced by amyloid-beta and glutamate. *Neurobiol. Aging* 2014. 35: pp. 331–335. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.029
47. Divito C. B., Underhill S. M. Excitatory amino acid transporters: roles in glutamatergic neurotransmission. *Neurochem. Int.* 2014. 73: pp. 172–180. DOI: 10.1016/j.neuint.2013.12.008
48. Scofield M. D., Kalivas P. W. Astrocytic dysfunction and addiction: consequences of impaired glutamate homeostasis. *Neuroscientist* 2014. 20: pp. 610–622. DOI: 10.1177/1073858413520347
49. Bai X., Zhang C., Chen A., Liu W., Li J., Sun Q. et al. Protective effect of edaravone on glutamate-induced neurotoxicity in spiral ganglion neurons. *Neural Plast.* 2016: p. 4034218. DOI: 10.1155/2016/4034218
50. Lee S.G., Su Z.Z., Emdad L., Gupta P., Sarkar D.,

52. Yang Q., Zhou J. Neuroinflammation in the central nervous system: symphony of glial cells. *Glia*. 2019 Jun. 67(6):1017-1035. DOI: 10.1002/glia.23571.

53. Yimer E. M., Surur A., Wondafrash D. Z., Gebre A. K. The effect of metformin in experimentally induced animal models of epileptic seizure. *Behav. Neurol.* 2019 Feb 4. 2019: 6234758. DOI: 10.1155/2019/6234758

54. Ruzza P., Siligardi G., Hussain R., Marchiani A., Islami M., Bubacco L. et al. Ceftriaxone blocks the polymerization of α -synuclein and exerts neuroprotective effects in vitro. *ACS Chem. Neurosci.* 2014. 5: 30–38. DOI: 10.1021/cn400149k

Автор

Коротовских Лариса Степановна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии

Российская Федерация, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

korotovenik@gmail.com

Borjabad A., et al. Mechanism of ceftriaxone induction of excitatory amino acid transporter-2 expression and glutamate uptake in primary human astrocytes. *J. Biol. Chem.* 2008. 283: pp. 13116–13123. DOI: 10.1074/jbc.M707697200

51. Shah S. A., Amin F. U., Khan M., Abid M. N., Rehman, S. U., Kim T. H. et al. Anthocyanins abrogate glutamate-induced AMPK activation, oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegeneration in postnatal rat brain. *J. Neuroinflammation.* 2016. 13: p.286. DOI: 10.1186/s12974-016-0752-y

52. Yang Q., Zhou J. Neuroinflammation in the central nervous system: symphony of glial cells. *Glia*. 2019 Jun. 67(6): pp. 1017-1035. DOI: 10.1002/glia.23571.

53. Yimer E. M., Surur A., Wondafrash D. Z., Gebre A. K. The effect of metformin in experimentally induced animal models of epileptic seizure. *Behav. Neurol.* 2019 Feb 4. 2019: p. 6234758. DOI: 10.1155/2019/6234758

54. Ruzza P., Siligardi G., Hussain R., Marchiani A., Islami M., Bubacco L. et al. Ceftriaxone blocks the polymerization of α -synuclein and exerts neuroprotective effects in vitro. *ACS Chem. Neurosci.* 2014. 5: pp. 30–38. DOI: 10.1021/cn400149k

Author

Korotovskih Larisa Stepanovna

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South – Ural State medical University” of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology

454092, Rossijskaya Federaciya, Ural'skij Federal'nyj okrug, Chelyabinskaya oblast', g. Chelyabinsk, ul. Vorovskogo, 64

korotovenik@gmail.com