

Использование фармабиотика на основе штамма *Lactobacillus fermentum* U-21 с целью модуляции нейродегенеративного процесса при экспериментальном паркинсонизме

В.Н. Даниленко¹, А.В. Ставровская², Д.Н. Воронков², А.С. Гушина², М.В. Марсова¹, Н.Г. Ямщикова², А.С. Ольшанский², М.В. Иванов², С.Н. Иллариошкин²

¹ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» РАН, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. В экспериментальных и клинических исследованиях неоднократно показано взаимное влияние состояния кишечной микробиоты и нервной системы, при этом выявлена четкая связь изменений микробиоты с развитием нейродегенеративного процесса. Предполагается, что нарушение микрофлоры и воспаление провоцируют распространение патологических форм α -синуклеина в нервной системе, что признается основной причиной нейродегенерации при болезни Паркинсона.

Цель исследования: выявление эффектов препарата-фармабиотика на основе штамма *Lactobacillus fermentum* U-21 при введении крысам Вистар индуктора паркинсонизма — параквата.

Материал и методы. Две группы животных на фоне внутривентрикулярных инъекций параквата (8 доз по 10 мг/кг, через день в течение 15 дней) получали перорально 0,9% NaCl или препарат U-21 ежедневно в течение 15 дней, а контрольные группы получали инъекции 0,9% NaCl и перорально U-21 или 0,9% NaCl в том же режиме. Двигательную активность исследовали в тестах «открытое поле» и «сужающаяся дорожка». Морфологически оценивали изменения позитивных к тирозингидроксилазе волокон энтеральных сплетений и количество бокаловидных клеток ворсин тонкого кишечника.

Результаты. Введение параквата приводило к прогрессирующей гибели животных, но применение U-21 увеличивало их выживаемость и сохраняло двигательную активность на уровне контрольных крыс. Пероральное введение только фармабиотика не влияло на двигательную активность животных. Паракват снижал плотность позитивных к тирозингидроксилазе волокон и увеличивал число бокаловидных клеток, а исследуемый препарат частично ослаблял изменения, выявляемые под действием параквата.

Заключение. Препарат U-21 показал высокую биологическую активность на нейротоксической модели паркинсонизма, что обосновывает дальнейшие расширенные исследования его эффектов.

Ключевые слова: энтеральная нервная система; паркинсонизм; пробиотик; модели на животных; паракват; *Lactobacillus*.

Источник финансирования. Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 19-15-00320.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: alla_stav@mail.ru. Ставровская А.В.

Для цитирования: Даниленко В.Н., Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Гушина А.С., Марсова М.В., Ямщикова Н.Г., Ольшанский А.С., Иванов М.В., Иллариошкин С.Н. Использование фармабиотика на основе штамма *Lactobacillus fermentum* U-21 с целью модуляции нейродегенеративного процесса при экспериментальном паркинсонизме. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(1): 62–69.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.7

Поступила 27.08.2019 / Принята в печать 16.12.2019

The use of a pharmabiotic based on the *Lactobacillus fermentum* U-21 strain to modulate the neurodegenerative process in an experimental model of Parkinson's disease

Valery N. Danilenko¹, Alla V. Stavrovskaya², Dmitriy N. Voronkov², Anastasiya S. Gushchina², Maria V. Marsova¹,
Nina G. Yamshchikova², Artyem S. Ol'shansky², M.V. Ivanov², Sergey N. Illarionov²

¹Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

²Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Experimental and clinical studies have repeatedly shown the interplay between the intestinal microbiota properties and the nervous system, with a clear link established between changes in microbiota and the development of a neurodegenerative process. It is thought that inflammation and microbiota disturbances provoke the spread of pathological forms of α -synuclein in the nervous system, which is recognized as the main cause of neurodegeneration in Parkinson disease (PD).

Aim of the study: to identify the effect of a probiotic based on a *Lactobacillus fermentum* U-21 strain in Wistar rats with paraquat-induced parkinsonism.

Materials and methods. Two groups of animals received intra-abdominal paraquat injections (8 doses of 10 mg/kg, every second day for 15 days) and then received orally either a 0.9% NaCl solution, or the U-21 preparation daily for 15 days. The control groups received 0.9% NaCl injections and either a U-21 preparation, or a 0.9% NaCl solution orally under the same regimen. Motor activity was tested in the open field and narrowing beam walking tests. Changes in tyrosine hydroxylase positive enteric plexus fibers and the in quantity of intestinal villi goblet cells were measured morphologically.

Results. Paraquat administration led to a gradual animal death, however, administration of the U-21 increased their survival rate and preserved their motor activity at the level of the control rats. Oral administration of the probiotic only did not alter the animals' motor activity. Paraquat reduced density of the tyrosine hydroxylase positive fibers and increased the number of goblet cells, while the study drug partially diminished the changes induced by paraquat.

Conclusion. The U-21 preparation demonstrated high biological activity in the neurotoxin-induced model of PD, which justifies further, extended studies of its effects.

Keywords: enteric nervous system; Parkinson's disease; probiotic; animal models; paraquat; *Lactobacillus*.

Acknowledgments. This study was supported by a grant from the Russian Science Foundation No. 19-15-00320.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: alla_stav@mail.ru. Stavrovskaya A.V.

For citation: Danilenko V.N., Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N., Gushchina A.S., Marsova M.V., Yamshchikova N.G., Ol'shansky A.S., Ivanov M.V., Illarionov S.N. [The use of a probiotic based on the *Lactobacillus fermentum* U-21 strain to modulate the neurodegenerative process in an experimental model of Parkinson's disease]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(1): 62–69. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.6

Received 27.08.2019 / Accepted 16.12.2019

Введение

Одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, особенно у пациентов пожилого возраста, является болезнь Паркинсона (БП), по частоте встречаемости уступающая только болезни Альцгеймера [1]. Число больных БП к настоящему моменту превышает 5 млн по всему миру и, предположительно, удвоится в ближайшие десятилетия в связи с увеличением продолжительности жизни населения. У большинства пациентов (более 90% случаев) имеет место спорадическая форма БП [2], и только около 5% зарегистрированных случаев имеют моногенную природу и связаны с наследуемыми мутациями [3, 4].

БП является ведущим заболеванием из группы расстройств движений [5]. Моторные симптомы вызваны, главным образом, гибелью дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции мозга [6] и, соответственно, значительным снижением уровня дофамина в дорсальном стриатуме [7]. Дисфункция моторики проявляется у пациентов на поздних стадиях развития заболевания, когда утрачено более 50% дофаминергических нейронов. Однако при БП нарушается работа и вегетативной нервной системы в ее периферическом звене (вегетативные нейроны и терминалы в различных органах) [6, 8], вследствие чего у значительного числа больных БП наблюдаются немоторные симптомы, в том числе нарушения функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), потовых и слюнных желез, симпатическая денервация миокарда, эректильная дис-

функция и т.д. Желудочно-кишечные симптомы наиболее часто представлены в виде дисфагии, запоров, затрудненной дефекации; они встречаются более чем у половины больных и зачастую проявляются задолго до манифестации первых моторных симптомов.

В последние годы всё большее внимание исследователей привлекает влияние кишечной микробиоты на развитие нейродегенеративных процессов. В ряде работ выявлены специфические изменения состава микробиоты при БП [9–12]. Показано, что при развитии паркинсонизма изменяется видовой состав микробиоты и количественное соотношение различных штаммов [13–15]. Предполагается, что воспалительный процесс, вызванный нарушением состава кишечной микрофлоры, может служить триггером, запускающим процесс патологической агрегации и распространения α -синуклеина — одного из патоморфологических маркеров БП, из энтеральной нервной системы в центральную [16–18].

В связи с вышесказанным применение пробиотиков, потенциально способных обеспечить восстановление нормальной микрофлоры и способных синтезировать комплекс веществ, обладающих антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами, представляет несомненный интерес в качестве дополнительной опции в терапии БП [19, 11]. Важное значение имеет изучение влияния пробиотиков с заданными свойствами на симптомы заболевания у модельных животных. Известно, что хроническое системное воздействие ротенона, параквата (Pq) и других

подобных токсических соединений воспроизводит в эксперименте многие клинические, нейрохимические и патоморфологические характеристики БП [20, 21].

В нашей работе применяли хроническое системное введение Pq в дозе 10 мг/кг и лиофильно высушенную культуру пробиотического штамма *Lactobacillus fermentum* U-21 в дозе 10⁸ КОЕ. Предварительно штамм был отобран в лаборатории генетики микроорганизмов Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН как препарат, обладающий антиоксидантной активностью на модели трансгенных светящихся бактерий *E. coli* [22] и при Pq-индуцированном оксидативном стрессе на модели нематоды *C. elegans* [23]. Эти результаты явились обоснованием проведения аналогичного эксперимента на животных [24].

Целью данной работы является выявление эффектов препарата-фармабиотика на основе штамма *Lactobacillus fermentum* U-21 при моделировании БП с помощью нейротоксина Pq.

Материалы и методы

Штамм *Lactobacillus fermentum* U-21, использованный в настоящей работе, выделен в 2010 г. из фекалий здорового мужчины, жителя центральной-европейской части России, который на момент обследования был клинически здоров и не имел в анамнезе инфекционных и соматических заболеваний. Была проведена видовая идентификация по биохимическим, морфологическим и генетическим признакам, позже подтвержденная определением нуклеотидной последовательности его ДНК. Штамм *L. fermentum* U-21 был депонирован во Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов под номером В-12075 от 08.10.2014, нуклеотидная последовательность генома депонирована в GenBank под номером WGS PNBB000000001. Способ и условия культивирования штамма, а также способ получения препарата на его основе могут быть предоставлены авторами по запросу.

Жизнеспособность штамма (10⁸ КОЕ) сохраняется неизменной в течение года. Более длительное хранение не тестировалось.

Работа проводилась на 40 крысах-самцах Вистар в возрасте 3 мес, массой 300–350 г, полученных из питомника «Столбовая». Животные содержались в виварии при свободном доступе к пище и воде и 12-часовом чередовании суточной освещенности. Содержание животных и проведение экспериментов осуществляли в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals», были предприняты надлежащие меры для соблюдения биоэтических норм и сокращения числа используемых животных [25]. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ НЦН.

Для моделирования паркинсонического синдрома у крыс Pq разводили в физиологическом растворе (NaCl) и вводили внутривентриально в выбранных дозах через день. Лиофильно высушенную культуру пробиотического штамма *Lactobacillus fermentum* в дозе 10⁸ КОЕ (далее U-21) разводили в 3 мл NaCl и вводили крысам перорально ежедневно по 0,3 мл.

Экспериментальные животные были разделены на 4 группы по 10 особей в каждой:

- группа NaCl+NaCl (контроль) получала внутривентриально 0,2 мл NaCl через день и 0,3 мл NaCl перорально ежедневно;
- группа NaCl+U-21 получала NaCl, как описано выше, и 0,3 мл U-21 перорально ежедневно;
- группа Pq+NaCl получала Pq в дозе 10 мг/кг через день и NaCl перорально ежедневно;
- группа Pq+U-21 получала Pq в дозе 10 мг/кг и U-21 согласно режиму введения.

Исследование двигательной активности проводили на следующий день после последней инъекции в тестах «открытое поле» (ОП) и «сужающаяся дорожка» (СД), которые позволяют оценить нарушения локомоции экспериментальных животных. При проведении теста ОП (установка изготовлена в мастерских ФГБНУ НЦН) оценивали величину пройденного экспериментальным животным пути за 3 мин. В тесте СД подсчитывали процент оступаний (соскальзываний) с верхней планки на нижнюю при проходе по всей длине установки («Открытая наука»), а также общее количество шагов. Регистрацию поведения экспериментальных животных осуществляли с помощью системы видеонаблюдения «Any-maze» («Stoelting Inc.»). По окончании данного этапа работы животные были декапитированы с целью проведения последующего морфологического исследования. Животных группы Pq+NaCl декапитировали по мере наступления у них агонального состояния.

Для морфологического исследования были взяты образцы тонкого кишечника животных из следующих экспериментальных групп: NaCl+NaCl ($n = 3$), Pq+NaCl ($n = 3$) и Pq+U-21 ($n = 3$). Образцы фиксировали 4% раствором формалина, пропитывали средой О.С.Т. («Tissue Tek») и готовили срезы толщиной 10 мкм на криостате «Tissue-Tek Cryo₃ Flex» («Sakura Finetek»). Для выявления тирозингидроксилазы (TH) использовали поликлональные кроличьи антитела (1:500, «Sigma») и соответствующие вторичные антитела козы против иммуноглобулинов кролика, меченные флюорохромом CF488 (1:150, «Sigma»). В программе «ImageJ» («Wayne Rasband (NIH)») оценивали относительную площадь TH⁺-структур (норадренергических нервных окончаний) в стенке кишечника, на поперечном срезе при увеличении объектива ×10. Бокаловидные клетки кишечника выявляли, окрашивая срезы в 1% растворе альцианового синего на 3% уксусной кислоте. Число клеток подсчитывали вручную на единицу длины ворсины при увеличении объектива ×40. Для каждого измеренного показателя отбирали не менее 10 срезов с животного и не менее 50 полей зрения. Статистическую обработку проводили в программе «GraphPad Prism 7.0», для сравнения групп использовали дисперсионный анализ ANOVA с апостериорным тестом Тьюки.

Результаты

Введение Pq в дозе 10 мг/кг привело к прогрессирующей гибели животных группы Pq+NaCl. Часть животных пала уже после 1-й инъекции Pq, далее количество павших животных нарастало, и после 6-й инъекции в данной группе животных не осталось (рис. 1).

Однако в группе Pq+U-21 выживаемость животных оказалась значительно выше — 60%. Количество крыс в этой группе сохранялось и после 2 последующих инъекций Pq; таким образом, животные этой группы получили 8 инъекций Pq и 15 доз пробиотика. Затем были проведены поведенческие тесты.

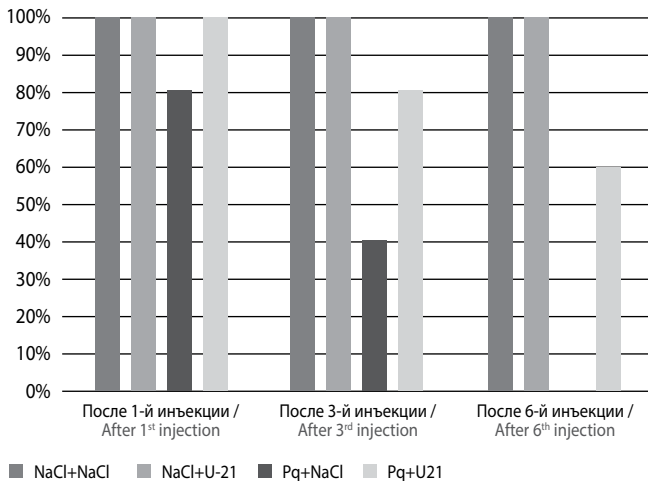


Рис. 1. Динамика выживаемости крыс экспериментальных групп

Fig. 1. Changes in the rat survival rate in experimental groups

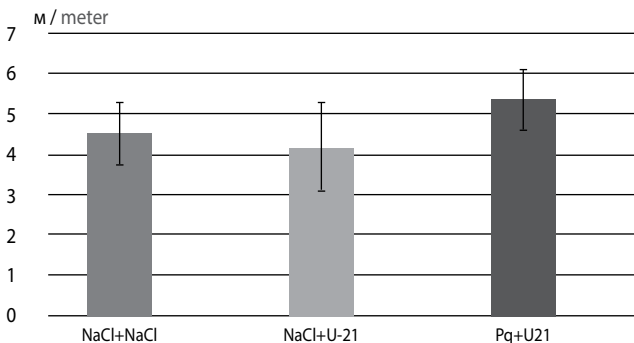


Рис. 2. Пройденная дистанция в тесте ОП

Fig. 2. Distance covered in the open field test

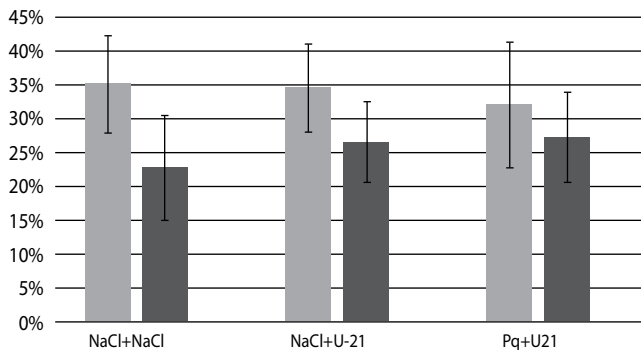


Рис. 3. Количество оступаний (в % от общего количества шагов) в тесте «сужающаяся дорожка».

Светлые столбики — соскальзывания левыми конечностями, темные — правыми

Fig. 3. Number of slips (% of total number of steps) on the narrowing beam walking test.

Light columns — number of slips with the left limbs, dark columns — the right limbs

Анализ двигательной активности экспериментальных крыс в ОП (рис. 2) и характера движений по СД (рис. 3) показал, что пероральный прием U-21 крысами группы NaCl+U-21 не вызвал изменений их двигательной активности по сравнению с контрольными животными. Однако более важным

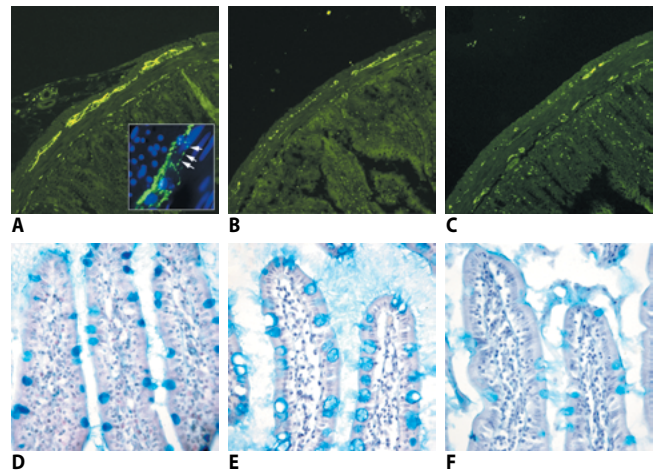


Рис. 4. Изменения в тонком кишечнике крыс.

А, В, С — иммунофлуоресцентное выявление TH⁺-волокон в нервных сплетениях тонкого кишечника (×10); на врезке показаны нервные окончания, оплетающие нейроны миентеральной ганглии, стрелками указано единичное волокно. D, E, F — окрашивание альциановым синим для выявления бокаловидных клеток (×40). A, D — NaCl+NaCl; B, E — Pq+NaCl; C, F — Pq+U-21

Fig. 4. Changes in the rat intestine.

А, В, С — immunofluorescent detection of TH⁺ fibres in the intestinal nerve plexuses (×10); the insert shows nerve endings that wrap around the myenteric ganglia neurons, arrows indicate the single fibre. D, E, F — alcian blue staining to identify the goblet cells (×40). A, D — NaCl+NaCl; B, E — Pq+NaCl; C, F — Pq+U-21

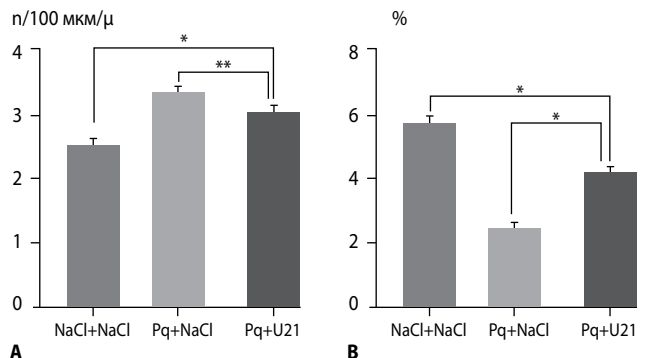


Рис. 5. Число бокаловидных клеток на единицу длины ворсин кишечника (А) и относительная площадь TH⁺-структур в стенке тонкой кишки (В).

* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$ по сравнению с NaCl+NaCl (ANOVA, апостериорный тест Тьюки)

Fig. 5. Number of goblet cells per unit length of intestinal villi (A) and the relative area of TH⁺ structures in the intestinal wall (B).

* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$ in comparison with NaCl+NaCl (ANOVA, post hoc Tukey test)

результатом следует считать отсутствие значимых различий двигательного поведения выживших животных (группа Pq+U-21) при сравнении с контрольной группой и группой NaCl+U-21. Ежедневное ветеринарное наблюдение показало, что животные оставшихся групп были активны, шерстный покров удерживался хорошо, порфириновых выделений из носа и глаз не наблюдалось, при взятии на руки вокабуляция и агрессия у крыс отсутствовали.

В ходе морфохимического исследования окрашивание на TH позволило выявить норадренергические нервные волокна в миентеральном и подслизистом сплетениях стенки кишечника (рис. 4А–С). По сравнению с контролем в обеих группах, получавших Pq, площадь TH⁺-нервных воло-

кон в сплетениях тонкого кишечника значимо снижалась (ANOVA, $F(2, 160) = 56,76; p < 0,001$), при этом в группе, получавшей U-21, площадь волокон была выше по сравнению с группой, получавшей Pq (рис. 5B).

Количество бокаловидных клеток в тонком кишечнике в группах, получавших Pq, было значимо выше (рис. 4D–F; рис. 5A) по сравнению с контролем (ANOVA, $F(2, 145) = 20,89; p < 0,001$). При этом в группе Pq+U21 выявили снижение количества бокаловидных клеток, хотя и не ярко выраженное.

Таким образом, в морфологическом исследовании выявлено снижение плотности норадренергических волокон и увеличение числа бокаловидных клеток в энтеральных нервных сплетениях. При этом TH⁺-волокна в стенке тонкого кишечника в группе, получавшей Pq+U-21, отличались большей сохранностью по сравнению с группой, получавшей Pq+NaCl.

Обсуждение

Нейродегенерация, связанная с БП, может начаться за несколько десятилетий до появления моторных нарушений [1, 26]. При этом дисфункция моторики проявляется у пациентов уже на достаточно далеко зашедшей стадии патологического процесса, когда содержание дофамина в стригатуме снижено на 80% по сравнению с нормой и остановить процесс нейродегенерации невозможно. Интересно, что компактная часть черной субстанции, дофаминергические нейроны которой гибнут при БП, может быть важна также для пищевого поведения [27].

Нарушение работы вегетативной нервной системы, регулирующей функционирование периферических органов, приводит к появлению разнообразных немоторных симптомов, характерных для клинической картины БП [28, 29]. Среди них наибольший интерес представляют симптомы, свидетельствующие о повреждении ЖКТ, поскольку они выявляются задолго до манифестации моторных нарушений — в тот момент, когда замедление процесса нейродегенерации представляется более вероятным. Известно, что агрегаты фосфорилированного белка α -синуклеина и в основном состоящие из них тельца Леви у пациентов с БП обнаруживаются не только в различных областях головного мозга, но и в вегетативных нервных сплетениях кишечника [30, 31]. Увеличение содержания α -синуклеина в структурах энтеральной нервной системы ассоциировано с повышением проницаемости кишечного эпителия, нарушением состава микробиоты и появлением признаков воспалительного процесса в кишечнике [32–35]. В частности, при изучении биопсийного материала прямой кишки выявлены воспаление и дисфункция интестинального барьера у пациентов с БП и, как следствие, накопление патологических форм α -синуклеина в подслизистых ганглиях и нервных волокнах [36]. Предполагается, что молекулы α -синуклеина из кишечника транспортируются в ЦНС по афферентным волокнам блуждающего нерва и впоследствии проявляют прионоподобные свойства [37]. Заметим, что хроническое воспаление в ЖКТ рассматривается как триггер не только для БП, но и других нейродегенеративных заболеваний [9, 10], однако пока не ясно, существует ли конкретный микробиологический фактор для каждого заболевания.

В работе на мышах, экспрессирующих α -синуклеин, показано, что микробиота пищеварительного тракта необ-

ходима для реализации моторных нарушений, активации микроглии и расширения зон накопления α -синуклеина в мозге [38]. Обнаружены свидетельства модуляции болезни постнатальной передачи сигналов между ЖКТ и головным мозгом. Так, пероральное введение некоторых микробных метаболитов кишечной флоры стерильным мышам вызывает у них воспаление в ЦНС и моторные симптомы паркинсонизма [38]. При этом, в зависимости от того, здоровый донор или пациент с БП были источниками биоматериала, выраженность двигательных нарушений может варьировать. Эти результаты говорят об участии бактерий пищеварительного тракта мышей в регуляции двигательных нарушений и позволяют предположить, что дисбиотические процессы у человека также играют роль в инициации и прогрессировании БП [38, 39].

Анализ путей коммуникации между кишечником и мозгом в многочисленных исследованиях выявил разнообразие механизмов влияния бактерий кишечника на центральные процессы [40, 41]:

- 1) микробиота способна синтезировать нейротрансмиттеры (ГАМК, норадреналин и дофамин);
- 2) она активирует иммунную систему, которая может играть ключевую роль в процессах старения мозга, развитии неврологических нарушений и нейродегенерации [42];
- 3) микрофлора производит метаболиты, включая короткоцепочечные жирные кислоты, которые необходимы для кишечника, иммунной системы и потенциально — для здоровья мозга [19, 43, 44];
- 4) микробиота кишечника и мозг связаны через блуждающий нерв и через регуляцию ключевых пищевых аминокислот, например, триптофана [37, 45].

Показано также, что фундаментальные процессы мозга, такие как миелинизация, нейрогенез у взрослых и активация микроглии, зависят от состава кишечной микробиоты [46, 47].

Таким образом, можно предположить, что устранение дисбиоза приведет, по меньшей мере, к ослаблению оксидативного повреждения и хронического воспаления в кишечнике [48]. Известно, что пробиотики — апатогенные для человека бактерии (чаще всего используются виды родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) — обладают антагонистической активностью в отношении патогенных и условно патогенных бактерий и обеспечивают восстановление нормальной микрофлоры. Терапевтический эффект пробиотиков наиболее выражен при их использовании для улучшения функционирования кишечника и стимулирования иммунной системы [49].

Еще в 1908 г. лауреат Нобелевской премии в области физиологии и медицины, выдающийся отечественный иммунолог И.И. Мечников назвал *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* основным средством в борьбе против старения и самоотравления организма человека. Наша работа является начальным этапом исследования эффективности лиофильно высушенной культуры пробиотического штамма *Lactobacillus fermentum*. Штамм отобран как препарат, обладающий антиоксидантной активностью на модели трансгенных светящихся бактерий *E. coli* и при Pq-индуцированном оксидативном стрессе на модели нематоды *C. elegans*. Задачей исследования было установить первичные показатели, которые могли бы обосновывать возможность проведения дальнейших исследований препарата в контексте разработки превентивных стратегий при БП. Результаты работы пока-

зали высокую эффективность препарата, которая позволила резко повысить устойчивость экспериментальных крыс к действию «паркинсонического» нейротоксина Pq. При этом у животных не выявлено двигательных нарушений.

Гистологическое исследование продемонстрировало гиперплазию бокаловидных клеток в тонком кишечнике крыс, получавших Pq, что может быть как непосредственной адаптивной реакцией на действие токсина, так и ответом на изменения микробиоты в ЖКТ. Интересно, что сходные изменения были показаны на ротеноновой модели БП [50], хотя в исследовании с введением токсинов МРТР и 6-ОНДА, напротив, было выявлено снижение продукции слизи и показана стимуляция дофаминовыми D5-рецепторами бокаловидных клеток [51]. На моделях с

пероральным введением Pq [52, 53] ранее были показаны воспалительные изменения и накопление фосфорилированного α -синуклеина в энтеральной нервной системе, что согласуется с нашими данными о повреждении TH-содержащих волокон в миентеральном сплетении тонкого кишечника. Предварительные результаты, полученные в нашем исследовании, демонстрируют, что исследуемый препарат частично ослаблял изменения, вызываемые Pq.

Таким образом, в результате проведенной работы подтверждено, что фармабиотик на основе пробиотического штамма *L. fermentum* U-21 обладает высокой биологической активностью, в том числе на анимальных моделях паркинсонизма, что обосновывает дальнейшие расширенные исследования его эффектов.

Список литературы

1. Cacabelos R. Parkinson's disease: from pathogenesis to pharmacogenomics. *Int J Mol Sci* 2017; 18: E551. DOI: 10.3390/ijms18030551. PMID: 28273839.
2. Potashkin J.A., Blume S.R., Runkle N.K. Limitations of animal models of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2010; 2011: 658083. DOI: 10.4061/2011/658083. PMID: 21209719.
3. Иллариошкин С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона. *Неврологический журнал* 2015; 4: 4–13.
4. Dauer W., Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; 39: 889–909. DOI: 10.1016/S0896-6273(03)00568-3. PMID: 12971891.
5. Müller T. Catechol-o-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs* 2015; 75:157–174. DOI: 10.1007/s40265-014-0343-0. PMID: 25559423.
6. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181–184. DOI: 10.1136/jnnp.55.3.181. PMID: 1564476.
7. Mink J.W. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progr Neurobiol* 1996; 50: 381–425. DOI: 10.1016/S0301-0082(96)00042-1. PMID: 9004351.
8. Milber J.M., Noorigian J.V., Morley J.F. et al. Lewy pathology is not the first sign of degeneration in vulnerable neurons in Parkinson disease. *Neurology* 2012; 79: 2307–2314. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318278fe32. PMID: 23152586.
9. Scheperjans F., Aho V., Pereira P.A. et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015; 30: 350–358. DOI: 10.1002/mds.26069. PMID: 25476529.
10. Keshavarzian A., Green S.J., Engen P.A. et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1351–1360. DOI: 10.1002/mds.26307. PMID: 26179554.
11. Jackson A., Forsyth C.B., Shaikh M. et al. Diet in Parkinson's disease: critical role for the microbiome. *Front Neurol* 2019; 10: 1245. DOI: 10.3389/fneur.2019.01245. PMID: 31920905.
12. Leclair-Visonneau L., Neunlist M., Derkinderen P., Lebouvier T. The gut in Parkinson's disease: bottom-up, top-down, or neither? *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13777. DOI: 10.1111/nmo.13777. PMID: 31854093.
13. Petrov V.A., Saltykova I.V., Zhukova I.A. et al. Analysis of gut microbiota in patients with Parkinson's disease. *Bull Exp Biol Med* 2017; 162: 734–737. DOI: 10.1007/s10517-017-3700-7. PMID: 28429209.
14. Heiss C.N., Olofsson L.E. The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system. *J Neuroendocrinol* 2019; 31: e12684. DOI: 10.1111/jne.12684. PMID: 30614568.
15. Dutta S.K., Verma S., Jain V. et al. Parkinson's disease: the emerging role of gut dysbiosis, antibiotics, probiotics, and fecal microbiota transplantation. *J Neurogastroenterol Motil* 2019; 25: 363–376. DOI: 10.5056/jnm19044. PMID: 31327219.
16. Poewe W., Seppi K., Tanner C.M. et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13. PMID: 28332488.
17. Tulisiak C.T., Mercado G., Peelaerts W. et al. Can infections trigger alpha-synucleinopathies? *Prog Mol Biol Transl Sci* 2019; 168: 299–322. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2019.06.002. PMID: 31699323.
18. Endres K., Schäfer K.H. Influence of commensal microbiota on the enteric nervous system and its role in neurodegenerative diseases. *J Innate Immun* 2018; 10: 172–180. DOI: 10.1159/000488629. PMID: 29742516.
19. Yunes R.A., Poluektova E.U., Vasileva E.V. et al. A multi-strain potential probiotic formulation of GABA-producing *Lactobacillus plantarum* 90sk and *Bifidobacterium adolescentis* 150 with antidepressant effects. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2019. DOI: 10.1007/s12602-019-09601-1. PMID: 31677091.
20. Meredith G.E., Sonsalla P., Chesselet M.F. Animal models of Parkinson's disease progression. *Acta Neuropathol* 2008; 115: 385–398. DOI: 10.1007/s00401-008-0350-x. PMID: 18273623.

References

1. Cacabelos R. Parkinson's disease: from pathogenesis to pharmacogenomics. *Int J Mol Sci* 2017; 18: E551. DOI: 10.3390/ijms18030551. PMID: 28273839.
2. Potashkin J.A., Blume S.R., Runkle N.K. Limitations of animal models of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2010; 2011: 658083. DOI: 10.4061/2011/658083. PMID: 21209719.
3. Illarioshkin S.N. [Modern ideas about the etiology of Parkinson's disease]. *Neurologicheskiy zhurnal* 2015; 4: 4–13. (In Russ.)
4. Dauer W., Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; 39: 889–909. DOI: 10.1016/S0896-6273(03)00568-3. PMID: 12971891.
5. Müller T. Catechol-o-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs* 2015; 75:157–174. DOI: 10.1007/s40265-014-0343-0. PMID: 25559423.
6. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181–184. DOI: 10.1136/jnnp.55.3.181. PMID: 1564476.
7. Mink J.W. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progr Neurobiol* 1996; 50: 381–425. DOI: 10.1016/S0301-0082(96)00042-1. PMID: 9004351.
8. Milber J.M., Noorigian J.V., Morley J.F. et al. Lewy pathology is not the first sign of degeneration in vulnerable neurons in Parkinson disease. *Neurology* 2012; 79: 2307–2314. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318278fe32. PMID: 23152586.
9. Scheperjans F., Aho V., Pereira P.A. et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015; 30: 350–358. DOI: 10.1002/mds.26069. PMID: 25476529.
10. Keshavarzian A., Green S.J., Engen P.A. et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1351–1360. DOI: 10.1002/mds.26307. PMID: 26179554.
11. Jackson A., Forsyth C.B., Shaikh M. et al. Diet in Parkinson's disease: critical role for the microbiome. *Front Neurol* 2019; 10: 1245. DOI: 10.3389/fneur.2019.01245. PMID: 31920905.
12. Leclair-Visonneau L., Neunlist M., Derkinderen P., Lebouvier T. The gut in Parkinson's disease: bottom-up, top-down, or neither? *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13777. DOI: 10.1111/nmo.13777. PMID: 31854093.
13. Petrov V.A., Saltykova I.V., Zhukova I.A. et al. Analysis of gut microbiota in patients with Parkinson's disease. *Bull Exp Biol Med* 2017; 162: 734–737. DOI: 10.1007/s10517-017-3700-7. PMID: 28429209.
14. Heiss C.N., Olofsson L.E. The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system. *J Neuroendocrinol* 2019; 31: e12684. DOI: 10.1111/jne.12684. PMID: 30614568.
15. Dutta S.K., Verma S., Jain V. et al. Parkinson's disease: the emerging role of gut dysbiosis, antibiotics, probiotics, and fecal microbiota transplantation. *J Neurogastroenterol Motil* 2019; 25: 363–376. DOI: 10.5056/jnm19044. PMID: 31327219.
16. Poewe W., Seppi K., Tanner C.M. et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13. PMID: 28332488.
17. Tulisiak C.T., Mercado G., Peelaerts W. et al. Can infections trigger alpha-synucleinopathies? *Prog Mol Biol Transl Sci* 2019; 168: 299–322. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2019.06.002. PMID: 31699323.
18. Endres K., Schäfer K.H. Influence of commensal microbiota on the enteric nervous system and its role in neurodegenerative diseases. *J Innate Immun* 2018; 10: 172–180. DOI: 10.1159/000488629. PMID: 29742516.
19. Yunes R.A., Poluektova E.U., Vasileva E.V. et al. A multi-strain potential probiotic formulation of GABA-producing *Lactobacillus plantarum* 90sk and *Bifidobacterium adolescentis* 150 with antidepressant effects. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2019. DOI: 10.1007/s12602-019-09601-1. PMID: 31677091.
20. Meredith G.E., Sonsalla P., Chesselet M.F. Animal models of Parkinson's disease progression. *Acta Neuropathol* 2008; 115: 385–398. DOI: 10.1007/s00401-008-0350-x. PMID: 18273623.

21. Fahim M.A., Shehab S., Nemmar A. et al. Daily subacute paraquat exposure decreases muscle function and substantia nigra dopamine level. *Physiol Res* 2013; 62: 313–321. PMID: 23489189.
22. Marsova M.V., Abilev S.K., Poluektova E.U., Danilenko V.N. A bioluminescent test system reveals valuable antioxidant properties of lactobacillus strains from human microbiota. *World J Microbiol Biotechnol* 2018; 34: 27. DOI: 10.1007/s11274-018-2410-2. PMID: 29344877.
23. Даниленко В.Н., Марсова М.В., Полуэктова Е.У. и др. Штамм *Lactobacillus fermentum* U-21, продуцирующий комплекс биологически активных веществ, осуществляющих нейтрализацию супероксид-аниона, индуцируемого химическими агентами. Патент № 2705250 от 05.02.2018.
24. Attia H.N., Maklad Y.A. Neuroprotective effects of coenzyme Q10 on paraquat-induced Parkinson's disease in experimental animals. *Behav Pharmacol* 2018; 29: 79–86. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000342. PMID: 28902670.
25. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В.Грачева. М., 2010. 358 с.
26. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Бисага Г.Н. и др. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017; 6(2): 3–10. DOI: 10.17116/jnevro2017117623-10.
27. Robinson S., Rainwater A.J., Hnasko T.S., Palmiter R.D. Viral restoration of dopamine signaling to the dorsal striatum restores instrumental conditioning to dopamine-deficient mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 191: 567–578. DOI: 10.1007/s00213-006-0579-9. PMID: 17093978.
28. Siderowf A., Lang A.E. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Mov Disord* 2012; 27: 608–616. DOI: 10.1002/mds.24954. PMID: 22508279.
29. Klingelhoefer L, Reichmann H. The gut and nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2017; 134: 787–809. DOI: 10.1016/bs.im.2017.05.027. PMID: 28805583.
30. Braak H., de Vos R.A., Bohl J., Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006; 396: 67–72. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.11.012. PMID: 16330147.
31. Beach T.G., Adler C.H., Sue L.I. et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 689–702. DOI: 10.1007/s00401-010-0664-3. PMID: 20306269.
32. 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: e28032. DOI: 10.1371/journal.pone.0028032. PMID: 22145021.
33. O'Donovan S.M., Crowley E.K., Brown J.R. et al. Nigral overexpression of α -synuclein in a rat Parkinson's disease model indicates alterations in the enteric nervous system and the gut microbiome. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13726. DOI: 10.1111/nmo.13726. PMID: 31576631.
34. Campos-Acuña J., Elgueta D., Pacheco R. T-cell-driven inflammation as a mediator of the gut-brain axis involved in Parkinson's disease. *Front Immunol* 2019; 10: 239. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00239. PMID: 30828335.
35. Sharma S., Awasthi A., Singh S. Altered gut microbiota and intestinal permeability in Parkinson's disease: Pathological highlight to management. *Neurosci Lett* 2019; 712: 134516. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134516. PMID: 31560998.
36. Barrenschee M., Zorenkov D., Böttner M. et al. Distinct pattern of enteric phospho-alpha-synuclein aggregates and gene expression profiles in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2017; 5: 1. DOI: 10.1186/s40478-016-0408-2. PMID: 28057070.
37. Breen D.P., Halliday G.M., Lang A.E. Gut-brain axis and the spread of α -synuclein pathology: vagal highway or dead end? *Mov Disord* 2019; 34: 307–316. DOI: 10.1002/mds.27556. PMID: 30653258.
38. 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: 1469–1480.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.018. PMID: 27912057.
39. Borghammer P., Van Den Berge N. Brain-first versus gut-first Parkinson's disease: a hypothesis. *J Parkinsons Dis* 2019; 9: S281–S295. DOI: 10.3233/JPD-191721. PMID: 31498132.
40. Westfall S., Lomis N., Kahouli I. et al. 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. PMID: 28643167.
41. Fung T.C. The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication. *Neurobiol Dis* 2019; 136: 104714. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104714. PMID: 31846737.
42. Zheng W., He R., Yan Z. et al. Regulation of immune-driven pathogenesis in Parkinson's disease by gut microbiota. *Brain Behav Immun* 2020; S0889–S1591(19)30526–4. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.01.009. PMID: 31931152.
43. Dinan T.G., Cryan J.F. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol* 2017; 595: 489–503. DOI: 10.1113/JP273106. PMID: 27641441.
44. Sadler R., Cramer J.V., Heindl S. et al. Short-chain fatty acids improve post-stroke recovery via immunological mechanisms. *J Neurosci* 2019; 40: 1162–1173. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1359-19.2019. PMID: 31889008.
45. Musgrove R.E., Helwig M., Bae E.J. et al. Oxidative stress in vagal neurons promotes parkinsonian pathology and intercellular α -synuclein transfer. *J Clin Invest* 2019; 130: 3738–3753. DOI: 10.1172/JCI127330. PMID: 31194700.
21. Fahim M.A., Shehab S., Nemmar A. et al. Daily subacute paraquat exposure decreases muscle function and substantia nigra dopamine level. *Physiol Res* 2013; 62: 313–321. PMID: 23489189.
22. Marsova M.V., Abilev S.K., Poluektova E.U., Danilenko V.N. A bioluminescent test system reveals valuable antioxidant properties of lactobacillus strains from human microbiota. *World J Microbiol Biotechnol* 2018; 34: 27. DOI: 10.1007/s11274-018-2410-2. PMID: 29344877.
23. Danilenko V.N., Marsova M.V., Poluektova E.U. et al. The strain *Lactobacillus fermentum* U-21, producing a complex of biologically active substances that neutralize the superoxide anion induced by chemical agents. Patent No. 2705250 dated 05.02.2018. (In Russ.)
24. Attia H.N., Maklad Y.A. Neuroprotective effects of coenzyme Q10 on paraquat-induced Parkinson's disease in experimental animals. *Behav Pharmacol* 2018; 29: 79–86. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000342. PMID: 28902670.
25. Karkishchenko N.N., Gracheva S.V. (eds.) [Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical research]. Moscow, 2010. 358 p. (In Russ.)
26. Litvinenko I.V., Krasakov I.V., Bisaga G.N. et al. [The modern concept of the pathogenesis of neurodegenerative diseases and the treatment strategy]. *S.S. Korsakov zhurnal neurologii i psikiatrii* 2017; 6(2): 3–10. DOI: 10.17116/jnevro2017117623-10. (In Russ.)
27. Robinson S., Rainwater A.J., Hnasko T.S., Palmiter R.D. Viral restoration of dopamine signaling to the dorsal striatum restores instrumental conditioning to dopamine-deficient mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 191: 567–578. DOI: 10.1007/s00213-006-0579-9. PMID: 17093978.
28. Siderowf A., Lang A.E. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Mov Disord* 2012; 27: 608–616. DOI: 10.1002/mds.24954. PMID: 22508279.
29. Klingelhoefer L, Reichmann H. The gut and nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2017; 134: 787–809. DOI: 10.1016/bs.im.2017.05.027. PMID: 28805583.
30. Braak H., de Vos R.A., Bohl J., Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006; 396: 67–72. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.11.012. PMID: 16330147.
31. Beach T.G., Adler C.H., Sue L.I. et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 689–702. DOI: 10.1007/s00401-010-0664-3. PMID: 20306269.
32. 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: e28032. DOI: 10.1371/journal.pone.0028032. PMID: 22145021.
33. O'Donovan S.M., Crowley E.K., Brown J.R. et al. Nigral overexpression of α -synuclein in a rat Parkinson's disease model indicates alterations in the enteric nervous system and the gut microbiome. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13726. DOI: 10.1111/nmo.13726. PMID: 31576631.
34. Campos-Acuña J., Elgueta D., Pacheco R. T-cell-driven inflammation as a mediator of the gut-brain axis involved in Parkinson's disease. *Front Immunol* 2019; 10: 239. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00239. PMID: 30828335.
35. Sharma S., Awasthi A., Singh S. Altered gut microbiota and intestinal permeability in Parkinson's disease: Pathological highlight to management. *Neurosci Lett* 2019; 712: 134516. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134516. PMID: 31560998.
36. Barrenschee M., Zorenkov D., Böttner M. et al. Distinct pattern of enteric phospho-alpha-synuclein aggregates and gene expression profiles in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2017; 5: 1. DOI: 10.1186/s40478-016-0408-2. PMID: 28057070.
37. Breen D.P., Halliday G.M., Lang A.E. Gut-brain axis and the spread of α -synuclein pathology: vagal highway or dead end? *Mov Disord* 2019; 34: 307–316. DOI: 10.1002/mds.27556. PMID: 30653258.
38. 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: 1469–1480.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.018. PMID: 27912057.
39. Borghammer P., Van Den Berge N. Brain-first versus gut-first Parkinson's disease: a hypothesis. *J Parkinsons Dis* 2019; 9: S281–S295. DOI: 10.3233/JPD-191721. PMID: 31498132.
40. Westfall S., Lomis N., Kahouli I. et al. 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. PMID: 28643167.
41. Fung T.C. The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication. *Neurobiol Dis* 2019; 136: 104714. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104714. PMID: 31846737.
42. Zheng W., He R., Yan Z. et al. Regulation of immune-driven pathogenesis in Parkinson's disease by gut microbiota. *Brain Behav Immun* 2020; S0889–S1591(19)30526–4. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.01.009. PMID: 31931152.
43. Dinan T.G., Cryan J.F. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol* 2017; 595: 489–503. DOI: 10.1113/JP273106. PMID: 27641441.
44. Sadler R., Cramer J.V., Heindl S. et al. Short-chain fatty acids improve post-stroke recovery via immunological mechanisms. *J Neurosci* 2019; 40: 1162–1173. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1359-19.2019. PMID: 31889008.
45. Musgrove R.E., Helwig M., Bae E.J. et al. Oxidative stress in vagal neurons promotes parkinsonian pathology and intercellular α -synuclein transfer. *J Clin Invest* 2019; 130: 3738–3753. DOI: 10.1172/JCI127330. PMID: 31194700.

46. Luczynski P., McVey Neufeld K.A., Oriach C.S. et al. Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19: 11–17. DOI: 10.1093/ijnp/pyw020. PMID: 26912607.
47. Cerdó T., Diéguez E., Campoy C. Impact of gut microbiota on neurogenesis and neurological diseases during infancy. *Curr Opin Pharmacol* 2019; 18: 33–37. DOI: 10.1016/j.coph.2019.11.006. PMID: 31864102.
48. Lombardi V.C., De Meirleir K.L., Subramanian K. et al. Nutritional modulation of the intestinal microbiota; future opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and neuroinflammatory disease. *J Nutr Biochem* 2018; 61: 1–16. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.04.004. PMID: 29886183.
49. Булатова Е.М., Богданова Н.М., Лобанова Е.А., Габрусская Т.В. Пробиотики: клинические и диетологические аспекты применения. *Педиатрия* 2010; 89(3): 84–90.
50. Johnson M.E., Stringer A., Bobrovskaya L. Rotenone induces gastrointestinal pathology and microbiota alterations in a rat model of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2018; 65: 174–185. DOI: 10.1016/j.neuro.2018.02.013. PMID: 29471018.
51. Li Y., Zhang Y., Zhang X.L. et al. Dopamine promotes colonic mucus secretion through dopamine D 5 receptor in rats. *Am J Physiol Cell Physiol* 2019; 316: C393–C403. DOI: 10.1152/ajpcell.00261.2017. PMID: 30624983.
52. Naudet N., Antier E., Gaillard D. et al. Oral exposure to paraquat triggers earlier expression of phosphorylated α -synuclein in the enteric nervous system of A53T mutant human α -synuclein transgenic mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2017; 76: 1046–1057. DOI: 10.1093/jnen/nlx092. PMID: 29040593.
53. Anselmi L., Bove C., Coleman F.H. et al. Ingestion of subthreshold doses of environmental toxins induces ascending Parkinsonism in the rat. *NPJ Parkinsons Disease* 2018; 4: 30. DOI: 10.1038/s41531-018-0066-0. PMID: 30302391.

Информация об авторах

Даниленко Валерий Николаевич, д.б.н., проф., зав. лаб. генетики микроорганизмов, зав. отделом генетических основ биотехнологии Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия
 Ставровская Алла Вадимовна, к.б.н., зав. лаб. экспериментальной патологии нервной системы ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
 Воронков Дмитрий Николаевич, к.б.н., с.н.с. лаб. функциональной морфологии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
 Гуцина Анастасия Сергеевна, н.с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
 Марсова Мария Викторовна, м.н.с. лаб. генетики микроорганизмов отдела генетических основ биотехнологии Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия
 Ямщикова Нина Гавриловна, к.б.н., в.н.с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
 Ольшанский Артем Сергеевич, к.б.н., с.н.с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
 Иванов М.В., м.н.с. лаб. нейроморфологии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
 Иллариошкин Сергей Николаевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

46. Luczynski P., McVey Neufeld K.A., Oriach C.S. et al. Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19: 11–17. DOI: 10.1093/ijnp/pyw020. PMID: 26912607.
47. Cerdó T., Diéguez E., Campoy C. Impact of gut microbiota on neurogenesis and neurological diseases during infancy. *Curr Opin Pharmacol* 2019; 18: 33–37. DOI: 10.1016/j.coph.2019.11.006. PMID: 31864102.
48. Lombardi V.C., De Meirleir K.L., Subramanian K. et al. Nutritional modulation of the intestinal microbiota; future opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and neuroinflammatory disease. *J Nutr Biochem* 2018; 61: 1–16. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.04.004. PMID: 29886183.
49. Bulatova E.M., Bogdanova N.M., Lobanova E.A., Gabrusskaya T.V. [Probiotics: clinical and nutritional aspects of the application]. *Pediatriya* 2010; 89(3): 84–90. (In Russ.)
50. Johnson M.E., Stringer A., Bobrovskaya L. Rotenone induces gastrointestinal pathology and microbiota alterations in a rat model of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2018; 65: 174–185. DOI: 10.1016/j.neuro.2018.02.013. PMID: 29471018.
51. Li Y., Zhang Y., Zhang X.L. et al. Dopamine promotes colonic mucus secretion through dopamine D 5 receptor in rats. *Am J Physiol Cell Physiol* 2019; 316: C393–C403. DOI: 10.1152/ajpcell.00261.2017. PMID: 30624983.
52. Naudet N., Antier E., Gaillard D. et al. Oral exposure to paraquat triggers earlier expression of phosphorylated α -synuclein in the enteric nervous system of A53T mutant human α -synuclein transgenic mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2017; 76: 1046–1057. DOI: 10.1093/jnen/nlx092. PMID: 29040593.
53. Anselmi L., Bove C., Coleman F.H. et al. Ingestion of subthreshold doses of environmental toxins induces ascending Parkinsonism in the rat. *NPJ Parkinsons Disease* 2018; 4: 30. DOI: 10.1038/s41531-018-0066-0. PMID: 30302391.

Information about the authors

Valery N. Danilenko, D. Sci. (Biol.), Prof., Head, Laboratory of bacterial genetics, Head, Department of Genetics and Biotechnology, Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
 Alla V. Stavrovskaya, PhD (Biol.), Head of Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
 Dmitriy N. Voronkov, PhD (Biol.), senior researcher, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
 Anastasiya S. Gushchina, researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
 Maria V. Marsova, junior researcher, Laboratory of bacterial genetics, Department of Genetics and Biotechnology, Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
 Nina G. Yamshchikova, PhD (Biol.), leading researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
 Artyem S. Olshansky, PhD (Biol.), senior researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
 M.V. Ivanov, junior researcher, Laboratory of neuromorphology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
 Sergey N. Illarioshkin, D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, Head of the Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia