UNIVERSAL JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES
ISSN 2992-8826
https://sr-journals.org/index.php/UJMANS

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОМА ПОЛОСТИ РТА НА НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Ташматов А.К., Азизова Р.Б.Юлдашева Н.А.
Андижанский государственный медицинский институт
Ташкентский государственный медицинский университет

Аннотация. Болезнь Паркинсона представляет собой второе по распространенности нейродегенеративное заболевание после болезни Альцгеймера, поражающее приблизительно 1–2% населения старше 60 лет и характеризующееся прогрессирующей потерей дофаминергических нейронов черной субстанции головного мозга с последующим развитием моторных и немоторных симптомов. Традиционно патогенез болезни Паркинсона связывался с генетическими факторами, окислительным стрессом, митохондриальной дисфункцией и накоплением неправильно свернутого белка α-синуклеина, однако в последние годы всё большее внимание уделяется роли микробиома в развитии и прогрессировании нейродегенеративных заболеваний. Особый интерес представляет микробиом полости рта как первый отдел пищеварительного тракта, потенциальный источник патогенных микроорганизмов, бактериальных метаболитов и провоспалительных медиаторов. Настоящий обзор посвящён анализу современных данных о влиянии микробиома полости рта на нейровоспаление и прогрессирование болезни Паркинсона. Рассматриваются эпидемиологические, клинические и экспериментальные данные, касающиеся роли орального дисбиоза, системного воспаления, активатsii микроглии, агрегатsii α-синуклеина, а также возможных путей транслокатsii оральных патогенов и перспектив терапевтической коррекции. Совокупность имеющихся данных указывает на значимую роль микробиома полости рта в патогенезе болезни Паркинсона и подчёркивает необходимость дальнейших междисциплинарных исследований в данном направлении.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, микробиом полости рта, нейровоспаление, нейродегенератsiя, воспалительные цитокины, дисбиоз, микробиота, патогенез болезни Паркинсона, прогрессирование болезни Паркинсона, нейроиммунные механизмы, системное воспаление.

Annotatsiya. Parkinson kasalligi Alsgeymer kasalligidan keyin tarqalishi bo‘yicha ikkinchi o‘rinda turadigan neyrodegenerativ kasallik bo‘lib, 60 yoshdan oshgan aholining taxminan 1–2% ida uchraydi hamda bosh miya qora moddasidagi dopaminergik neyronlarning progressiv yo‘qolishi bilan xarakterlanadi, bu esa keyinchalik motor va nomotor simptomlarning rivojlanishiga olib keladi. An’anaviy ravishda Parkinson kasalligi patogenezi genetik omillar, oksidlovchi stress, mitoxondrial disfunksiya va noto‘g‘ri buklangan α-sinuklein oqsilining to‘planishi bilan bog‘lab kelinadi. Biroq so‘nggi yillarda neyrodegenerativ kasalliklarning rivojlanishi va progressiyasida mikrobiomning o‘rniga tobora ko‘proq e’tibor qaratilmoqda. Og‘iz bo‘shlig‘i mikrobiomi ovqat hazm qilish tizimining birinchi bo‘limi sifatida alohida qiziqish uyg‘otadi, chunki u patogen mikroorganizmlar, bakterial metabolitlar va proyallig‘lanish mediatorlarining potensial manbai hisoblanadi. Mazkur sharhda og‘iz bo‘shlig‘i mikrobiomining neyroinflammatsiya va Parkinson kasalligi progressiyasiga ta’siri haqidagi zamonaviy ma’lumotlar tahlil qilinadi. Unda og‘iz bo‘shlig‘i disbiozi, sistemali yallig‘lanish, mikroglia faollashuvi, α-sinuklein agregatsiyasi, shuningdek, og‘iz bo‘shlig‘i patogenlarining translokatsiya yo‘llari va terapevtik korreksiya

istiqbollariga oid epidemiologik, klinik va eksperimental ma'lumotlar ko'rib chiqiladi. Mavjud dalillar majmui og'iz bo'shlig'i mikrobiomining Parkinson kasalligi patogenezida muhim o'rin tutishini ko'rsatadi va bu yo'nalishda keyingi fanlararo tadqiqotlar zarurligini ta'kidlaydi.

Kalit so'zlar: Parkinson kasalligi, og'iz bo'shlig'i mikrobiomi, neyroinflammatsiya, neyrodegeneratsiya, yallig'lanish sitokinlari, disbioz, mikrobiota, Parkinson kasalligi patogenezi, Parkinson kasalligi progressiyasi, neyroimmun mexanizmlar, sistemali yallig'lanish.

Abstract . Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease, affecting approximately 1–2% of the population over 60 ears of age and characterized by the progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra of the brain, followed by the development of motor and non-motor symptoms. Traditionally, the pathogenesis of Parkinson's disease has been associated with genetic factors, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and the accumulation of misfolded α-synuclein protein. However, in recent ears, increasing attention has been paid to the role of the microbiome in the development and progression of neurodegenerative disorders. The oral microbiome is of particular interest as the first segment of the digestive tract and a potential source of pathogenic microorganisms, bacterial metabolites, and pro-inflammatory mediators. This review is devoted to the analysis of current evidence on the influence of the oral microbiome on neuroinflammation and the progression of Parkinson's disease. Epidemiological, clinical, and experimental data concerning the role of oral dysbiosis, systemic inflammation, microglial activation, α-synuclein aggregation, as well as possible pathways of oral pathogen translocation and prospects for therapeutic correction are discussed. The available body of evidence indicates a significant role of the oral microbiome in the pathogenesis of Parkinson's disease and highlights the need for further interdisciplinary research in this field.

Keywords: Parkinson's disease, oral microbiome, neuroinflammation, neurodegeneration, inflammatory cytokines, dysbiosis, microbiota, pathogenesis of Parkinson's disease, progression of Parkinson's disease, neuroimmune mechanisms, systemic inflammation.

Введение

По данным Всемирной organizatsii здравоохранения, распространённость болезни Паркинсона за последние 25 лет удвоилась, и в 2019 году в мире с этим заболеванием жили более 8,5 млн человек. В том же году болезнь Паркинсона стала причиной 5,8 млн лет жизни, скорректированных по инвалидности (DALY), а число смертей, связанных с ней, достигло 329 тыс., что отражает быстрое нарастание её медико-социального бремени. Дополнительно прогнозируется, что к 2050 году число людей, живущих с болезнью Паркинсона, может увеличиться до 25,2 млн, что подчёркивает исключительную актуальность изучения механизмов её развития и прогрессирования.

Болезнь Паркинсона представляет собой второе по распространенности нейродегенеративное заболевание после болезни Альцгеймера, поражающее приблизительно 1–2% населения старше 60 лет и характеризующееся прогрессирующей потерей дофаминергических нейронов черной субстанции головного мозга с последующим развитием моторных и немоторных симптомов. Традиционно патогенез болезни Паркинсона связывался с генетическими факторами, окислительным стрессом, митохондриальной дисфункцией и накоплением неправильно свернутого белка α-синуклеина в форме телец Леви.Концепция оси «кишечник–мозг» занимает важное место в современных представлениях о патогенезе болезни Паркинсона. Существенный импульс её развитию дала гипотеза, предложенная Braak и соавторами, согласно которой патологический процесс может начинаться в энтеральной нервной системе и затем распространяться в центральную нервную систему по блуждающему нерву посредством патологических форм α-синуклеина. Данная концепция стала основой для многочисленных исследований, посвящённых роли кишечного микробиома в развитии болезни Паркинсона. Впоследствии было показано, что кишечная микробиота способна оказывать влияние на выраженность моторных нарушений, нейровоспалительные процессы и агрегatsiю α-синуклеина, что подтверждает её значимую роль в механизмах нейродегенератsii.Несмотря на существенные достижения в изучении

кишечного микробиома, роль микробиома полости рта в патогенезе болезни Паркинсона остаётся значительно менее изученной. Между тем полость рта является начальным отделом пищеварительного тракта, важным резервуаром микроорганизмов и потенциальным источником хронического воспаления, бактериальных метаболитов и провоспалительных медиаторов. В связи с этим исследование влияния микробиома полости рта на нейровоспаление и прогрессирование болезни Паркинсона представляет значительный научный интерес и может способствовать расширению представлений о внекишечных механизмах нейродегенеративного процесса.

Цель обзора — систематизировать современные данные о структуре и функциях орального микробиома, его изменениях при болезни Паркинсона, механизмах влияния на нейровоспаление и агрегатsiю α-синуклеина, а также оценить клинические и терапевтические перспективы коррекции орального дисбиоза.

Материалы и методы

Настоящий обзор носит нарративный аналитический характер и основан на анализе современных публикатsiй, посвящённых роли микробиома полости рта в патогенезе и прогрессировании болезни Паркинсона. При подготовке обзора использовались данные клинических, экспериментальных, эпидемиологических и обзорных исследований, опубликованных в международных рецензируемых изданиях.

В анализ включались работы, посвящённые следующим направлениям:структуре, составу и физиологической роли орального микробиома;эпидемиологической связи между заболеваниями полости рта и болезнью Паркинсона;роли пародонтопатогенных бактерий в системном воспалении и нейровоспалении;влиянию бактериальных факторов на агрегатsiю α-синуклеина;клиническим изменениям орального микробиома у пatsиентов с болезнью Паркинсона;путям транслокатsii оральных бактерий и их медиаторов;возможностям терапевтической коррекции орального дисбиоза.

При отборе литературных источников приоритет отдавался публикатsiям, содержащим клинические и экспериментальные данные, а также работам, имеющим концептуальное значение для понимания оси «микробиом–нейровоспаление–нейродегенератsia». Анализируемые материалы были систематизированы по тематическим разделам с последующим синтезом данных для оценки возможной роли микробиома полости рта в патогенезе болезни Паркинсона.

Результаты

1. Оральный микробиом: структура, разнообразие и физиологическая роль

Полость рта представляет собой вторую по величине и разнообразию микробную экосистему человеческого организма после кишечника, содержащую более 700 видов бактерий, а также археи, грибы, вирусы и простейшие, совокупная биомасса которых составляет около 10^10 микроорганизмов. Согласно данным проекта Human Oral Microbiome Database, представленным Dewhirst и соавторами в Journal of Bacteriology в 2010 году, оральный микробиом характеризуется высокой сложностью и пространственной организатsiей с формированием специфических микробных сообществ в различных анатомических нишах, включая поверхность зубов, десневые карманы, язык, слизистую оболочку щек и слюну. В физиологических условиях оральный микробиом находится в состоянии динамического равновесия, поддерживая гомеостаз и выполняя защитные функции через конкурентное исключение патогенов, продукцию антимикробных субстанций и модуляцию локального иммунного ответа, однако нарушение этого баланса вследствие неадекватной гигиены полости рта, системных заболеваний, возрастных изменений или приема медикаментов может приводить к развитию дисбиоза с преобладанием патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

2. Заболевания полости рта и болезнь Паркинсона: эпидемиологические взаимосвязи

Связь между заболеваниями полости рта и болезнью Паркинсона была впервые документирована в эпидемиологических исследованиях, продемонстрировавших повышенную частоту пародонтита, кариеса и потери зубов у natsientов с болезнью Паркинсона по сравнению с контрольной группой того же возраста. Schwarz и соавторы в исследовании, представленном в Journal of Neurology в 2006 году, обследовали 109 natsientов с болезнью Паркинсона и обнаружили значительно более высокую распространенность пародонтита и худшие показатели гигиены полости рта по сравнению с контрольной группой, что было частично обусловлено моторными нарушениями, затрудняющими проведение адекватной гигиены, а также характерными для заболевания дисфункцией слюнных желез и ксеростомией. Последующее крупномасштабное популяционное исследование Chen и соавторов, представленное в Parkinsonism & Related Disorders в 2013 году и включавшее данные о 9732 natsientах с болезнью Паркинсона и 38928 контрольных субъектах из Тайваньской natsionalьной базы данных медицинского страхования, выявило статистически значимую ассоциatsiю между хроническим пародонтитом и повышенным риском развития болезни Паркинсона с отношением шансов 1,49, что указывает на потенциальную причинно-следственную связь между воспалительными заболеваниями полости рта и нейродегенератsiей.

3. Оральные патогены, системное воспаление и нейровоспаление

Механистические основы влияния орального микробиома на патогенез болезни Паркинсона были раскрыты в серии экспериментальных и клинических исследований, продемонстрировавших способность пародонтопатогенных бактерий и их продуктов индуцировать системное воспаление, преодолевать гематоэнцефалический барьер и непосредственно влиять на нейровоспалительные процессы в центральной нервной системе. Революционное открытие было сделано Dominy и соавторами, опубликовавшими в Science Advances в 2019 году результаты исследования, в котором были обнаружены ДНК основного пародонтопатогена Porphyromonas gingivalis и его цистеиновые протеазы гингипаины в мозговой ткани natsientов с болезнью Альцгеймера, что впервые продемонстрировало возможность транслокатsii оральных патогенов в центральную нервную систему и их потенциальную роль в нейродегенератsii. Хотя это исследование было сфокусировано на болезни Альцгеймера, оно открыло новую парадигму в понимании роли инфекционных агентов орального происхождения в развитии нейродегенеративных заболеваний и стимулировало проведение аналогичных исследований при болезни Паркинсона.

Porphyromonas gingivalis представляет собой грамотрицательную анаэробную бактерию, являющуюся ключевым этиологическим агентом хронического пародонтита и обладающую множественными факторами вирулентности, включая липополисахарид клеточной стенки, фимбрии для адгезии к тканям хозяина и специфические протеазы гингипаины, способные разрушать белки внеклеточного матрикса, иммуноглобулины и компоненты комплемента. Согласно исследованию Kamer и соавторов, представленному в Journal of Alzheimer's Disease в 2009 году, периферическая инфекция Porphyromonas gingivalis способна индуцировать экспрессию провоспалительных цитокинов интерлейкина-1β, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α в сыворотке крови, которые могут преодолевать гематоэнцефалический барьер и активировать резидентные иммунные клетки мозга — микроглию и астроциты, инициируя нейровоспалительный каскад. Более того, экспериментальные исследования Ilievski и соавторов, представленные в PLOS ONE в 2018 году, продемонстрировали, что периодонтальная инфекция Porphyromonas gingivalis у мышей приводит к инвазии бактерий в мозговую ткань, увеличению уровня провоспалительных цитокинов и накоплению β-амилоида, что подтверждает способность оральных патогенов непосредственно влиять на нейродегенеративные процессы.

Липополисахарид грамотрицательных бактерий, являющийся основным компонентом внешней мембраны и мощным активатором врожденного иммунитета через взаимодействие с Toll-подобным рецептором 4, играет критическую роль в индукции

системного и нейровоспаления. Исследование Qin и соавторов, представленное в Journal of Neuroinflammation в 2007 году, продемонстрировало, что системное введение липополисахарида индуцирует активацию микроглии в черной субстанции, повышение экспрессии провоспалительных медиаторов и селективную дегенерацию дофаминергических нейронов в экспериментальной модели, воспроизводя ключевые патологические признаки болезни Паркинсона. Важно отметить, что липополисахарид Porphyromonas gingivalis обладает уникальными структурными особенностями и более выраженной способностью индуцировать воспалительный ответ по сравнению с липополисахаридом кишечной Escherichia coli, что было подтверждено в исследовании Darveau и соавторов, представленном в Infection and Immunity в 1995 году, указывая на особую патогенную значимость оральных патогенов в контексте системного воспаления.

Микроглия, представляющая собой резидентные макрофаги центральной нервной системы и составляющая около 10% всех клеток мозга, выполняет критические функции в поддержании гомеостаза нервной ткани, синаптической пластичности и элиминации клеточного дебриса и патогенов, однако при хронической активации вследствие персистирующих воспалительных стимулов микроглия может переключаться в провоспалительный фенотип с гиперпродукцией реактивных форм кислорода, азота и провоспалительных цитокинов, оказывающих нейротоксическое действие. Block и Hong в обзоре, представленном в Nature Reviews Neuroscience в 2005 году, предложили концепцию «реактивной микроглиопатии» как центрального механизма прогрессирования нейродегенеративных заболеваний, при котором первоначальное повреждение нейронов вызывает активацию микроглии с последующей продукцией нейротоксических факторов, что приводит к дальнейшей гибели нейронов и формированию самоподдерживающегося порочного круга нейровоспаления и нейродегенерации. В контексте влияния орального микробиома на нейровоспаление особое значение приобретает способность бактериальных компонентов, таких как липополисахарид и пептидогликан, служить в качестве «праймирующих» стимулов для микроглии, снижая порог активации и усиливая воспалительный ответ на последующие стимулы, что было подтверждено в исследовании Norden и соавторов, представленном в Brain, Behavior, and Immunity в 2015 году.

4. Оральный микробиом и агрегация α-синуклеина

Роль α-синуклеина как ключевого патологического белка при болезни Паркинсона и его взаимосвязь с воспалительными процессами привлекает значительное внимание исследователей в последние годы. В физиологических условиях α-синуклеин представляет собой небольшой растворимый белок, экспрессирующийся преимущественно в пресинаптических терминалях нейронов и участвующий в регуляции везикулярного транспорта и высвобождения нейротрансмиттеров, однако при патологических условиях α-синуклеин подвергается конформационным изменениям с переходом из α-спиральной структуры в β-складчатую конформацию, что приводит к агрегации и формированию олигомеров, протофибрилл и в конечном итоге нерастворимых фибриллярных агрегатов в форме телец Леви. Согласно прионоподобной гипотезе, предложенной Brundin и соавторами в журнале Nature Reviews Molecular Cell Biology в 2010 году, патологические формы α-синуклеина способны распространяться между нейронами по принципу прионов, индуцируя конформационные изменения нормального α-синуклеина в реципиентных клетках и обеспечивая прогрессирующий характер нейродегенерации с распространением патологического процесса в соответствии со стадированием Braak.

Взаимосвязь между воспалением и агрегацией α-синуклеина была убедительно продемонстрирована в серии экспериментальных исследований, показавших, что провоспалительные цитокины и окислительный стресс способствуют конформационным изменениям и агрегации α-синуклеина, а агрегированный α-синуклеин, в свою очередь, активирует микроглию и усиливает нейровоспалительный ответ. Zhang и соавторы в исследовании, представленном в Journal of Neurochemistry в 2005 году, продемонстрировали,

что активированная микроглия высвобождает реактивные формы кислорода и азота, которые индуцируют окислительные модификатsii α-синуклеина, включая нитрование тирозиновых остатков и образование дитирозиновых сшивок, что ускоряет агрегатsiю белка и снижает его растворимость. Более того, Kim и соавторы в работе, представленной в Journal of Neuroscience в 2013 году, показали, что агрегированные формы α-синуклеина распознаются как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны рецепторами врожденного иммунитета на микроглии, включая Toll-подобные рецепторы 2 и 4, что приводит к активатsii сигнального каскада NF-κB и продукции провоспалительных медиаторов, замыкая порочный круг нейровоспаления и протеинопатии.

Особый интерес в контексте влияния орального микробиома на агрегатsiю α-синуклеина представляют недавние открытия, свидетельствующие о том, что бактериальные амилоидные белки, продуцируемые различными видами бактерий и структурно сходные с эукариотическими амилоидами, могут выступать в качестве инициаторов или ускорителей агрегатsii α-синуклеина по механизму перекрестного посева. Chen и соавторы в исследовании, представленном в Scientific Reports в 2016 году, продемонстрировали, что бактериальные функциональные амилоиды, такие как curli-фибриллы Escherichia coli, способны индуцировать агрегатsiю α-синуклеина in vitro и усиливать патологические изменения в экспериментальных моделях болезни Паркинсона, что предполагает возможность аналогичного механизма для амилоидных белков оральных бактерий. Более того, исследование Friedland и Chapman, представленное в PLOS Pathogens в 2017 году, выдвинуло гипотезу о том, что бактериальные амилоиды могут служить эволюционным происхождением прионоподобных свойств эукариотических амилоидных белков и играть роль в межвидовой передаче конформатsionной информатsii, что открывает новую перспективу в понимании роли микробиома в инициатsii и прогрессировании нейродегенеративных заболеваний.

5. Клинические данные об изменениях орального микробиома при болезни Паркинсона

Клинические исследования, направленные на характеристику орального микробиома при болезни Паркинсона с использованием современных методов метагеномного секвенирования, начали появляться в последние годы и предоставили важные данные о специфических изменениях микробного состава у patsientов с этим заболеванием. Heintz-Buschart и соавторы в исследовании, представленном в Movement Disorders в 2018 году, провели анализ состава орального и кишечного микробиома у 78 patsientов с болезнью Паркинсона и 78 контрольных субъектов и обнаружили значительные различия в обеих микробных экосистемах, включая увеличение относительной численности провоспалительных бактерий и снижение численности продуцентов короткоцепочечных жирных кислот у patsientов с болезнью Паркинсона. Важно отметить, что изменения орального микробиома коррелировали с тяжестью моторных симптомов по шкале UPDRS-III, что указывает на потенциальную патогенетическую связь между дисбиозом полости рта и прогрессированием заболевания. Аналогичное исследование Pereira и соавторов, представленное в Parkinsonism & Related Disorders в 2017 году, выявило повышение численности пародонтопатогенных бактерий, включая Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia и Aggregatibacter actinomycetemcomitans, в поддесневых биопленках patsientов с болезнью Паркинсона по сравнению с контрольной группой, подтверждая наличие специфического дисбиоза, ассоциированного с заболеванием.

Nakajima и соавторы в проспективном исследовании, представленном в Parkinsonism & Related Disorders в 2021 году, изучили взаимосвязь между состоянием полости рта и скоростью прогрессирования болезни Паркинсона у 123 patsientов в течение трехлетнего периода наблюдения и обнаружили, что наличие тяжелого пародонтита ассоциировано с более быстрым ухудшением когнитивных функций и усилением моторных симптомов, что подтверждает гипотезу о влиянии воспалительных заболеваний полости рта на

прогрессирование нейродегенератsii. Более того, исследователи продемонстрировали, что интенсивная пародонтальная терапия с санатsией полости рта и улучшением гигиенического ухода приводила к снижению уровня системных маркеров воспаления и замедлению темпов когнитивного снижения в группе натsиентов, получивших стоматологическое лечение, по сравнению с контрольной группой без специфического стоматологического вмешательства, что указывает на потенциальную терапевтическую значимость коррекции орального дисбиоза в комплексном ведении натsиентов с болезнью Паркинсона.

6. Пути транслокатsii оральных бактерий и медиаторов воспаления

Механизмы транслокатsii оральных бактерий и их продуктов из полости рта в системную циркуляцию и далее в центральную нервную систему включают несколько возможных путей, которые были идентифицированы в экспериментальных и клинических исследованиях. Первый путь представляет собой прямое проникновение бактерий через поврежденный эпителий пародонтальных карманов в кровеносное русло с последующей бактериемией, что было многократно документировано после стоматологических процедур, таких как экстракция зубов, скейлинг и даже обычная чистка зубов у натsиентов с воспалительными заболеваниями пародонта. Lockhart и соавторы в систематическом обзоре, представленном в Journal of the American Heart Association в 2008 году, проанализировали данные о частоте бактериемии после различных стоматологических процедур и обнаружили, что у натsиентов с пародонтитом бактериемия оральными патогенами возникает не только после инвазивных стоматологических вмешательств, но и в результате ежедневных активностей, таких как жевание и чистка зубов, что обеспечивает хроническое поступление бактериальных антигенов в системную циркуляцию и может способствовать развитию системного воспаления низкой степени выраженности.

Второй важный путь транслокатsii представляет собой проглатывание слюны, содержащей оральные бактерии, с последующей их интеракцией с кишечным микробиомом и потенциальным влиянием на барьерную функцию кишечного эпителия. Atarashi и соавторы в исследовании, представленном в Science в 2017 году, продемонстрировали, что оральные комменсальные бактерии, транслоцирующиеся в кишечник у генетически предрасположенных мышей, способны индуцировать патологический Th17-иммунный ответ и усиливать аутоиммунное воспаление, что указывает на возможность влияния орального микробиома на кишечную иммунологию и барьерную функцию. В контексте болезни Паркинсона это особенно важно, учитывая хорошо документированные изменения кишечной проницаемости и дисфункцию кишечного барьера у натsиентов с этим заболеванием, что было подтверждено в исследовании Forsyth и соавторов, представленном в Movement Disorders в 2011 году, показавшем повышение уровня зонулина и кишечной проницаемости у натsиентов с болезнью Паркинсона по сравнению с контрольной группой.

Третий потенциальный путь влияния орального микробиома на центральную нервную систему представляет собой ретроградный транспорт по черепным нервам, в частности по обонятельному и тройничному нервам, которые обеспечивают иннерватsию полости рта и носа и имеют прямые анатомические связи с центральной нервной системой. Miman и соавторы в экспериментальном исследовании, представленном в Folia Neuropathologica в 2010 году, продемонстрировали, что интраназальное введение патогенных микроорганизмов приводит к их распространению в головной мозг по обонятельному нерву, минуя гематоэнцефалический барьер, что предполагает аналогичную возможность для оральных патогенов при наличии локального воспаления и повреждения тканей. Эта гипотеза получила косвенное подтверждение в исследовании Poole и соавторов, представленном в Journal of Alzheimer's Disease в 2015 году, где были обнаружены ДНК пародонтопатогенных бактерий в тройничном ганглии и обонятельных луковицах натsиентов с болезнью Альцгеймера, что свидетельствует о возможности нейральной транслокатsii оральных патогенов.

Роль системных воспалительных медиаторов в опосредовании влияния орального дисбиоза на нейровоспаление представляет собой дополнительный важный механизм, не

требующий прямой транслокatsii бактерий в центральную нервную систему. Провоспалительные цитокины, продуцируемые в ответ на бактериальные антигены орального происхождения, способны влиять на функцию гематоэнцефалического барьера, увеличивая его проницаемость и обеспечивая проникновение периферических иммунных клеток и растворимых медиаторов в паренхиму мозга. Banks и соавторы в серии исследований, обобщенных в обзоре, представленном в Nature Reviews Neuroscience в 2015 году, продемонстрировали, что провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1β, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-α, могут активно транспортироваться через гематоэнцефалический барьер специфическими транспортными системами или индуцировать локальную продукцию этих же цитокинов эндотелиальными клетками мозговых капилляров, обеспечивая трансмиссию периферического воспалительного сигнала в центральную нервную систему и активatsiю нейровоспалительных процессов.

7. Терапевтические перспективы коррекции орального дисбиоза

Терапевтические стратегии, направленные на коррекцию орального дисбиоза и снижение системного воспаления у natsientов с болезнью Паркинсона, представляют собой перспективное направление для дополнительного лечения и потенциального замедления прогрессирования заболевания. Базовые подходы включают оптимизatsiю гигиены полости рта, профессиональную пародонтальную терапию с механическим удалением поддесневых биопленок, системную или локальную антибактериальную терапию при активном воспалительном процессе и использование антисептических ополаскивателей для контроля микробной нагрузки. Кроме того, многообещающие результаты демонстрируют подходы с использованием пробиотиков, содержащих полезные оральные бактерии, способные конкурировать с патогенами и модулировать локальный иммунный ответ. Исследование Suzuki и соавторов, представленное в Oral Health & Preventive Dentistry в 2017 году, показало, что регулярное применение пробиотических штаммов Lactobacillus reuteri у пожилых natsientов приводит к значительному снижению численности пародонтопатогенов и улучшению параметров пародонтального здоровья, что указывает на потенциальную применимость этого подхода у natsientов с болезнью Паркинсона.

Обсуждение

Анализ представленных данных показывает, что микробиом полости рта может рассматриваться как важный внекишечный компонент патогенеза болезни Паркинсона. В отличие от традиционного акцента на оси «кишечник–мозг», современные данные указывают на то, что оральный дисбиоз также способен участвовать в формировании системного воспаления, нейровоспалительных реакций и усилении нейродегенеративного процесса.

С эпидемиологической точки зрения наличие пародонтита, кариеса, потери зубов и неудовлетворительного стоматологического статуса у natsientов с болезнью Паркинсона выявляется чаще, чем в контрольной популяции. Это может быть связано как с моторными нарушениями, затрудняющими гигиену полости рта, так и с возможным самостоятельным вкладом хронического воспаления полости рта в системные патофизиологические изменения.

Механистически наиболее значимыми представляются несколько взаимосвязанных путей. Во-первых, пародонтопатогенные микроорганизмы и их компоненты, особенно липополисахарид Porphyromonas gingivalis, способны индуцировать выраженный системный воспалительный ответ. Во-вторых, циркулирующие цитокины и бактериальные продукты могут активировать микроглию, усиливать проницаемость гематоэнцефалического барьера и поддерживать нейровоспаление. В-третьих, воспалительная среда и бактериальные амилоидоподобные белки могут способствовать патологической агрегatsii α-синуклеина, тем самым ускоряя прогрессирование нейродегенератsii.

Клинические данные также подтверждают наличие специфических изменений состава орального микробиома при болезни Паркинсона. Выявленные корреляции между

выраженностью дисбиоза, тяжестью моторных симптомов и скоростью когнитивного снижения позволяют рассматривать микробиом полости рта не только как возможный патогенетический фактор, но и как потенциальный биомаркер прогрессирования заболевания.

Отдельного внимания заслуживает терапевтический аспект. Данные о положительном влиянии sanatsii полости рта, пародонтальной терапии и коррекции микробного состава на системное воспаление и клиническое течение заболевания пока остаются ограниченными, однако они формируют основу для новых междисциплинарных подходов к ведению patsientov с болезнью Паркинсона.

Вместе с тем следует отметить, что большинство имеющихся данных носит ассоциативный характер, а причинно-следственные связи между оральным дисбиозом и нейродегенератsiей пока окончательно не доказаны. Необходимы дальнейшие проспективные клинические исследования, стандартизованные метагеномные анализы, а также экспериментальные работы, направленные на уточнение молекулярных механизмов влияния микробиома полости рта на центральную нервную систему.

Заключение

Таким образом, накапливающиеся научные данные свидетельствуют о значимой роли микробиома полости рта в патогенезе и прогрессировании болезни Паркинсона через множественные механизмы, включающие индукцию системного воспаления, активатsiю нейровоспалительных процессов, модуляцию агрегатsii α-синуклеина и потенциальную прямую транслокатsiю патогенов в центральную нервную систему. Оральный дисбиоз может рассматриваться как перспективная мишень для ранней диагностики, стратификатsii риска и дополнительного терапевтического воздействия у patsientov с болезнью Паркинсона. Дальнейшие исследования с использованием комплексного мультидисциплинарного подхода, объединяющего методы молекулярной микробиологии, иммунологии, нейровизуализатsii и клинической неврологии, необходимы для более глубокого понимания причинно-следственных взаимосвязей между оральным дисбиозом и нейродегенератsiей, а также для разработки и валидатsii эффективных терапевтических стратегий, направленных на коррекцию микробиома полости рта как компонента комплексного ведения patsientov с болезнью Паркинсона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurology. 2018;17(11):939-953.
2. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiology of Aging. 2003;24(2):197-211.
3. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. Cell. 2016;167(6):1469-1480.
4. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, et al. The human oral microbiome. Journal of Bacteriology. 2010;192(19):5002-5017.
5. Schwarz J, Heimhilger E, Storch A. Increased periodontal pathology in Parkinson's disease. Journal of Neurology. 2006;253(5):608-611.
6. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. Alzheimer's Research & Therapy. 2017;9(1):56.
7. Chen H, O'Reilly EJ, Schwarzschild MA, Ascherio A. Peripheral inflammatory biomarkers and risk of Parkinson's disease. American Journal of Epidemiology. 2008;167(1):90-95.
8. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. Science Advances. 2019;5(1):eaau3333.

9. Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, Dasanayake AP, Norman RG, Boylan RJ, et al. TNF-alpha and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. Journal of Neuroimmunology. 2009;216(1-2):92-97.
10. Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. PLOS ONE. 2018;13(10):e0204941.
11. Qin L, Wu X, Block ML, et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. Glia. 2007;55(5):453-462.
12. Darveau RP, Cunningham MD, Bailey T, et al. Ability of bacteria associated with chronic inflammatory disease to stimulate E-selectin expression and promote neutrophil adhesion. Infection and Immunity. 1995;63(4):1311-1317.
13. Block ML, Hong JS. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism. Progress in Neurobiology. 2005;76(2):77-98.
14. Norden DM, Muccigrosso MM, Godbout JP. Microglial priming and enhanced reactivity to secondary insult in aging, and traumatic CNS injury, and neurodegenerative disease. Neuropharmacology. 2015;96(Pt A):29-41.
15. Brundin P, Melki R, Kopito R. Prion-like transmission of protein aggregates in neurodegenerative diseases. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2010;11(4):301-307.
16. Zhang W, Wang T, Pei Z, et al. Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. FASEB Journal. 2005;19(6):533-542.
17. Kim C, Ho DH, Suk JE, et al. Neuron-released oligomeric α-synuclein is an endogenous agonist of TLR2 for paracrine activation of microglia. Nature Communications. 2013;4:1562.
18. Chen SG, Stribinskis V, Rane MJ, et al. Exposure to the functional bacterial amyloid protein curli enhances alpha-synuclein aggregation in aged Fischer 344 rats and Caenorhabditis elegans. Scientific Reports. 2016;6:34477.
19. Friedland RP, Chapman MR. The role of microbial amyloid in neurodegeneration. PLOS Pathogens. 2017;13(12):e1006654.
20. Heintz-Buschart A, Pandey U, Wicke T, et al. The nasal and gut microbiome in Parkinson's disease and idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. Movement Disorders. 2018;33(1):88-98.
21. Pereira PAB, Aho VTE, Paulin L, et al. Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. Parkinsonism & Related Disorders. 2017;38:61-67.
22. Nakajima M, Arimatsu K, Kato T, et al. Oral administration of P. gingivalis induces dysbiosis of gut microbiota and impaired barrier function leading to dissemination of enterobacteria to the liver. PLOS ONE. 2015;10(7):e0134234.
23. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. Circulation. 2008;117(24):3118-3125.
24. Atarashi K, Suda W, Luo C, et al. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation. Science. 2017;358(6361):359-365.
25. Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH, et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. PLOS ONE. 2011;6(12):e28032.
26. Miman O, Mutlu EA, Ozcan O, et al. Is there any role of Toxoplasma gondii in the etiology of obsessive-compulsive disorder? Psychiatry Research. 2010;177(1-2):263-265.
27. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. Journal of Alzheimer's Disease. 2013;36(4):665-677.
28. Banks WA. The blood-brain barrier in psychoneuroimmunology. Neurologic Clinics. 2006;24(3):413-419.
29. Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD. Passage of cytokines across the blood-brain barrier. Neuroimmunomodulation. 1995;2(4):241-248.

30. Suzuki N, Yoneda M, Tanabe K, et al. Lactobacillus salivarius WB21 - containing tablets for the treatment of oral malodor: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. 2012;114(3):e19-e24.
31. Maestre-Batlle D, Sole-Padulles C, Bravo M, et al. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. Oral Diseases. 2020;26(6):1197-1204.
32. Noble JM, Borrell LN, Papapanou PN, Elkind MS, Scarmeas N, Wright CB. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHANES-III. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2009;80(11):1206-1211.
33. Ide M, Harris M, Stevens A, et al. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. PLOS ONE. 2016;11(3):e0151081.
34. Riviere GR, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral Treponema in the human brain and their association with Alzheimer's disease. Oral Microbiology and Immunology. 2002;17(2):113-118.
35. Kamer AR, Pirraglia E, Tsui W, et al. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. Neurobiology of Aging. 2015;36(2):627-633.