

ŽARNYNO MIKROBIOTOS REIKŠMĖ NEURODEGENERACINIŲ LIGŲ (PARKINSONO IR ALZHEIMERIO) PATOGENEZEI IR GYDYMUI

Ieva Dikšaitytė¹, Gabija Petkevičiūtė²

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: žarnyno mikrobiota, Alzheimerio liga, Parkinsono liga, žarnyno-smegenų ašis.

Santrauka

Naujausi tyrimai rodo, kad neurodegeneracinėmis ligomis sergančių pacientų mikrobiota pasižymi pakitusia sudėtimi: sumažėja naudingų bakterijų, tokių kaip *Eubacterium rectale* ar *Prevotellaceae*, o padaugėja prouždegiminių rūšių, pvz., *Escherichia* ir *Shigella*. Tokie pokyčiai siejami su sisteminiu uždegimu, padidėjusiu žarnyno ir kraujo–smegenų barjerų pralaidumu bei patogeninių baltymų – amiloido β , tau ir α -sinukleino – kaupimu smegenyse. Darbe aptariamos perspektyvios mikrobiotos korekcijos priemonės: Viduržemio jūros ir ketogeninė dieta, probiotikų bei prebiotikų vartojimas, fekalinė mikrobiotos transplantacija ir vitaminų A, B, D bei E poveikis. Šios intervencijos gali sumažinti uždegimą, oksidacinį stresą, atkurti mikrobinę pusiausvyrą ir turėti teigiamos įtakos kognityvinėms funkcijoms. Žarnyno mikrobiota vis dažniau vertinama ne tik kaip patogenezinis veiksnys, bet ir kaip potencialus terapinis taikinytis neurodegeneracinių ligų prevencijai ir gydymui.

Įvadas

Neurodegeneracinės ligos, tokios kaip Alzheimerio liga (AL) ir Parkinsono liga (PL), yra didėjanti visuomenės sveikatos problema, susijusi su vis didesniu sergamumu, gyvenimo kokybės prastėjimu ir ribotomis gydymo galimybėmis. Tradiciškai šių ligų kilmė buvo siejama su genetiniais veiksniais, baltymų kaupimu ir uždegiminiais procesais smegenyse, tačiau šiuo metu vis didesnis dėmesys skiriamas žarnyno mikrobiotai – žmogaus virškinamojo trakto mikroorganizmų visumai – kaip veiksniai, galinčiam paveikti centrinę nervų sistemą per žarnyno–smegenų ašį [1]. AL ir PL pacientams nustatyti žarnyno mikrobiotos pokyčiai – priešūždegiminių bakterijų, tokių kaip *Bacteroides fragilis*

ir *Eubacterium rectale*, kiekio sumažėjimas bei *Escherichia* ir *Shigella* pagausėjimas – siejami su sisteminiu uždegimu, sutrikusia barjerų funkcija ir neurotoksinių baltymų kaupimu smegenyse [1, 2]. Atsižvelgiant į tai, vis aktyviau nagrinėjamos mikrobiotos moduliavimo galimybės: mityba (Viduržemio jūros ar ketogeninė dieta), probiotikai, fekalinė mikrobiotos transplantacija bei vitaminų įtaka [1, 3, 4].

Tyrimo tikslas – remiantis mokslinės literatūros duomenimis, išanalizuoti žarnyno mikrobiotos įtaką AL bei PL patologijai ir įvertinti terapines intervencijas, pagrįstas mikrobiotos moduliavimu.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška atlikta PubMed ir Google Scholar duomenų bazėse. Paieškai naudoti raktažodžiai anglų kalba: „gut microbiota“, „Alzheimer’s disease“, „Parkinson’s disease“, „gut–brain axis“ (liet.: žarnyno mikrobiota, Alzheimerio liga, Parkinsono liga, žarnyno–smegenų ašis). Atrinkti viso teksto straipsniai, kurių pavadinimuose, santraukose ar raktažodžiuose buvo nurodyta, kad tyrimas yra aktualus šiai apžvalgai.

Tyrimo rezultatai

Žarnyno mikrobiotos reikšmė AL bei PL patologijai.

AL siejama su pakitusia žarnyno mikrobiota, kuri gali prisidėti prie ligos patogenezės. Tyrimai rodo, kad AL pacientų žarnyne padidėja *Escherichia* ir *Shigella* bakterijų kiekis, o sumažėja *Eubacterium rectale* ir *Bacteroides fragilis* bakterijų, pasižyminčių priešūždegiminiu poveikiu [1, 2]. Tokie mikrobiotos pokyčiai koreliuoja su periferiniu uždegiminiu atsaku, kuris gali paveikti centrinę nervų sistemą (CNS) ir paskatinti patologinių procesų pradžią [1]. Papildomi tyrimai, atlikti naudojant 16S rRNR sekoskaitą, parodė, kad AL pacientų mikrobiotos įvairovė sumažėja. Nustatyta, kad didėja *Bacteroidetes* ir mažėja *Firmicutes* bakterijų kiekis, nors kai kurie tyrimai pateikia priešingus

duomenis [2]. Be to, žarnyno mikrobiota gali išskirti įvairias biologiškai aktyvias medžiagas – įskaitant bakterinius amiloidus ir lipopolisacharidus (LPS) – kurios, veikdamos per mikrobiotos–žarnyno–smegenų ašį, gali paveikti CNS funkciją ir skatinti neurodegeneracinių ligų progresavimą [1]. Tam tikrų bakterijų, tokių kaip *Pseudomonas*, *Salmonella* ir *E. coli*, gaminami amiloidai gali prisidėti prie α -sinukleino kaupimosi arba skatinti A β amiloido formavimąsi, patekdami į smegenis per kraujo–smegenų barjerą. Eksperimentiniai tyrimai su graužikais parodė, kad ilgalaikis LPS poveikis sukelia AL būdingus uždegiminius ir patologinius smegenų pokyčius. Be to, *E. coli* endotoksinai in vitro sąlygomis gali skatinti A β fibrilių formavimąsi [1].

PL metu taip pat stebimi reikšmingi žarnyno mikrobiotos pokyčiai. Klinikiniai tyrimai rodo, kad PL pacientų išmatose *Prevotellaceae* kiekis sumažėja net 77,6 %, o *Enterobacteriaceae* – padidėja. Šis pokytis koreliuoja su motorikos sutrikimų sunkumu [5]. Vienas iš pagrindinių ligos patogenezės paaiškinimų remiasi Heiko Braako hipoteze, kuri teigia, kad bakteriniai komponentai, tokie kaip LPS ir bakteriniai amiloidai, gali patekti į enterinę nervų sistemą (ENS), o iš jos per klajoklį nervą pasiekti CNS [5]. Kita teorija teigia, kad žarnyno mikrobiotos disbalansas gali sutrikdyti tiek žarnyno, tiek kraujo–smegenų barjerų vientisumą, sudarydamas sąlygas mikrobinių produktų ir prouždegiminių signalinių molekulių translokacijai į centrinę nervų sistemą, kur jos gali inicijuoti uždegiminius procesus smegenyse [5, 6]. Tyrimai parodė, kad bakteriniai amiloidai skatina α -sinukleino kaupimąsi žarnyne per „kryžminio sėjimo“ (angl. cross-seeding) mechanizmą, o fermentas AEP žarnyne skaido α -sinukleiną ir tau baltymą, sudarydamas patogeninį α -syn N103 / tau N368 kompleksą, kuris vėliau gali migruoti į smegenis ir skatinti neurodegeneraciją [5].

Gydymas. Šiuo metu vis daugiau dėmesio skiriama mikrobiotos moduliavimu pagrįstoms terapinėms intervencijoms, skirtoms neurodegeneracinių ligų, tokių kaip AL ir PL, gydymui. Viena iš svarbiausių priemonių – mityba. Išskiriamos dvi dietos – Viduržemio jūros ir ketogeninė.

Viduržemio jūros dieta – tai augalinės kilmės mitybos modelis, pasižymintis gausiu antioksidantų ir nesočiųjų riebalų rūgščių kiekiu. Ši dieta gali veikti žarnyno mikrobiotos ir jos metabolitų sudėtį, mažinti sisteminį uždegimą, oksidacinį stresą bei medžiagų apykaitos sutrikimus, taip stabdant neurodegeneracinių ir kognityvinių sutrikimų progresavimą. Tyrimai rodo, kad Viduržemio jūros dieta siejama su geresnėmis AL sergančiųjų atminties funkcijomis, mažesniu amiloido (A β 42/40) santykiu ir sumažėjusia fosforilinto tau baltymo (p-tau18) koncentracija. Be to, Viduržemio jūros dietos laikymasis vidutinio amžiaus laikotarpiu siejamas su sumažėjusia PL išsivystymo rizika. Pagrindiniai šios di-

etos komponentai – alyvuogės, riešutai, vaisiai, daržovės ir raudonasis vynas – pasižymi dideliu nesočiųjų riebalų rūgščių, polifenolių ir vitaminų kiekiu. Eksperimentiniai tyrimai parodė, kad graikinių riešutų ekstraktas, kuriame gausu linolo, oleino, α -linoleno rūgščių ir tokoferolių, gerina mitochondrijų funkciją, didina ATP gamybą, mažina amiloido β 1–40 (A β 1–40) kaupimąsi ir skatina neuritų augimą žmogaus neuroblastomos SH-SY5Y ląstelėse, transfektuotose AL būdingu APP695 genu [1].

Ketogeninė dieta – tai didelio riebalų, mažo angliavandenių ir vidutinio baltymų kiekio mitybos modelis, pasižymintis potencialiomis neuroprotekcinėmis savybėmis, taikomomis gydant neurodegeneracines ligas. Svarbiausios ketoninės medžiagos yra β -hidroksibutyratas (BHB) ir acetoacetatas (ACA), siejamos su teigiamu poveikiu kognityvinėms funkcijoms. Manoma, kad šis poveikis gali būti susijęs su žarnyno mikrobiotos ir metabolizmo reguliavimu, taip pat su priešuždegiminiu, antioksidaciniu ir epigenetiniu veikimu. Tyrimai rodo, kad vidutinės grandinės trigliceridai (MCT) – ketoninių kūnų šaltinis – gali pagerinti lengvo kognityvinio sutrikimo eigą sergantiesiems AL. Padidėjęs ketoninių kūnų pasisavinimas smegenyse ne tik pagerina energijos apykaitą ir skatina amiloido β (A β) šalinimą, bet ir mažina mikrobiotos bei jos metabolitų sukeltą uždegimą ir tau baltymų agregaciją. Be to, ketogeninė dieta gali daryti įtaką amiloido pirmtako baltymo (APP) bei α - ir γ -sekretazių ekspresijai, taip prisidedama prie kognityvinių funkcijų, atminties ir kasdienio gyvenimo kokybės gerėjimo [1].

Fekalinė mikrobiotos transplantacija (FMT) – tai inovatyvi terapinė strategija, kurios metu žarnyno mikroorganizmai iš sveikų donorų pernešami į paciento virškinamąjį traktą, siekiant atkurti mikrobiotos pusiausvyrą ir pagerinti bendrą organizmo būklę. Ši procedūra gali būti atliekama keliais būdais: geriant gyvų bakterijų kapsules, per viršutinio virškinamojo trakto zondą, taikant tiesiosios žarnos klizmas ar endoskopijos metu. Šiuo metu FMT yra kliniškai pripažintas ir efektyviausias gydymo metodas *Clostridioides difficile* infekcijai gydyti, tačiau jos taikymo galimybės vis aktyviau tiriamos ir kitose srityse, įskaitant neurodegeneracines ligas. Kadangi FMT leidžia greitai ir tiesiogiai keisti disbiozės būklę bei atkurti normalią žarnyno mikrobine aplinką, ji laikoma viena perspektyviausių mikrobiotos moduliavimo priemonių [3].

Probiotikų ir prebiotikų vartojimas siejamas su teigiamu poveikiu kognityvinėms funkcijoms. Šis poveikis grindžiamas jų gebėjimu stiprinti žarnyno barjero ir kraujo–smegenų barjero (BBB) vientisumą bei mažinti žarnyno uždegimą. Probiotikai ir prebiotikai padeda atkurti palankią žarnyno mikrobiotos sudėtį ir metabolinę pusiausvyrą, ypač skatinami trumposios grandinės riebalų rūgštis (SCFA) gaminan-

čių bakterijų augimą, dėl kurio padidėja SCFA kiekis. Šie metabolitai pasižymi priešuždegiminiu poveikiu, dalyvauja neuronų apsaugos ir energijos apykaitos procesuose, todėl jų koncentracijos padidėjimas gali turėti tiesioginį teigiamą poveikį smegenų funkcijoms bei prisidėti prie neurodegeneracinių ligų progresavimo stabdymo [3].

Vitaminai A, B, D ir E vis dažniau išskiriami kaip svarbūs neuroprotekciniai veiksniai, galintys turėti reikšmingos įtakos AL ir PL prevencijai bei eigai. Vis daugiau dėmesio skiriama jų sąveikai su žarnyno mikrobiota, kuri ne tik dalyvauja tam tikrų vitaminų sintezėje, bet ir pati gali kisti jų veikimą. Tyrimas parodė, kad vitamino D aktyvios formos – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ – kiekis kraujyje yra susijęs su žarnyno bakterijų sudėtimi. Kuo aukštesnė šio vitamino koncentracija, tuo įvairesnė mikrobiota žmogaus organizme. Vitamino A trūkumas pablogina mokymosi ir atminties funkcijas, padidina Aβ kaupimąsi smegenyse bei žarnyne ir mažina smegenų kilmės neurotrofinio faktoriaus (BDNF) ir GABA receptorių raišką žievėje. Šie pokyčiai siejami su sumažėjusiu *Lactobacillus* bakterijų kiekiu ir pakitusia mikrobiotos įvairove [4].

Išvados

1. Žarnyno mikrobiota yra reikšmingai susijusi su Alzheimerio ir Parkinsono ligų patogenezė. Šiomis ligomis sergantiems pacientams nustatomi mikrobiotos sudėties ir įvairovės pokyčiai: mažėja naudingų ir priešuždegiminių bakterijų, tokių kaip *Eubacterium rectale*, *Bacteroides fragilis* ir *Prevotellaceae*, gausa, o didėja potencialiai prouždegiminių bakterijų, įskaitant *Escherichia*, *Shigella* ir *Enterobacteriaceae*, kiekis.

2. Mikrobiotos disbalansas gali būti susijęs su sisteminio ir neuroinflammacinio atsako sustiprėjimu, žarnyno bei kraujosmegenų barjerų funkcijos sutrikimu ir patogeninių baltymų, tokių kaip amiloidas β, Tau ir α-sinukleinas, kaupimusi. Tai leidžia manyti, kad žarnynosmegenų ašies sutrikimai gali būti vienas iš neurodegeneracinių ligų progresavimo mechanizmų.

3. Probiotikai, prebiotikai ir fekalinė mikrobiotos transplantacija gali padėti atkurti žarnyno mikrobinę pusiausvyrą ir sustiprinti žarnyno bei kraujosmegenų barjerų funkciją. Vis dėlto FMT taikymas neurodegeneracinėms ligoms šiuo metu išlieka tiriamas, todėl jo klinikinį veiksmingumą ir saugumą šioje srityje dar reikia pagrįsti išsamesniais tyrimais.

4. Vitaminai A, B, D ir E taip pat gali būti svarbūs mikrobiotos ir nervų sistemos sąveikai. Literatūros duomenys rodo, kad vitaminų kiekis organizme gali būti susijęs su mikrobiotos įvairove, uždegiminiais procesais, oksidaciniais stresu ir kognityvinėmis funkcijomis, todėl jų reikšmė neurodegeneracinių ligų prevencijai ir eigai yra aktuali tolesniems tyrimams.

Literatūra

- Sharma P, Im S-H. Role of Gut-Microbiome-Brain-Axis in Neurodegenerative Diseases: A Review on Mechanisms and Potential Therapeutics. *Front Microbiol* 2022;13:959856.
- Schaible P, Henschel J, Erny D. How the gut microbiota impacts neurodegenerative diseases by modulating CNS immune cells. *Journal of Neuroinflammation* 2025;22(1):60. <https://doi.org/10.1186/s12974-025-03371-0>
- Zhang Y, Zhao Y, Wang Y. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2024;9(60). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01743-1>
- Ma Y-Y, Li X, Yu J-T, Wang Y-J. Therapeutics for neurodegenerative diseases by targeting the gut microbiome: from bench to bedside. *Translational Neurodegeneration* 2024;13(1):12. <https://doi.org/10.1186/s40035-024-00404-1>
- Jain A, Madkan S, Patil P. The Role of Gut Microbiota in Neurodegenerative Diseases: Current Insights and Therapeutic Implications. *Cureus* 2023;15(10):e47861. <https://doi.org/10.7759/cureus.47861>
- Philip Mani A, Balasubramanian B, Mali LA, Joseph KS, Meyyazhagan A, Pappuswamy M, Joseph BV. The Role of the Gut Microbiota in Neurodegenerative Diseases. *Microbiology Research*. 2024;15(2):489-507. <https://doi.org/10.3390/microbiolres15020033>

IMPACT OF THE INTESTINAL MICROBIOTA ON THE PATHOGENESIS AND TREATMENT STRATEGIES OF NEURODEGENERATIVE DISEASES—PARKINSON'S AND ALZHEIMER'S

I. Dikšaitytė, G. Petkevičiūtė

Keywords: gut microbiota, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, gut-brain axis.

Summary

Recent studies show that the microbiota of patients with neurodegenerative diseases has an altered composition, with a decrease in the abundance of beneficial bacteria such as *Lactobacillus*, *Eubacterium rectale* and an increase in the abundance of pro-inflammatory bacteria such as *Escherichia* and *Shigella*. Such changes are associated with systemic inflammation, increased permeability of the gut-blood-brain barrier and accumulation of pathogenic proteins such as amyloid β, Tau and α-synuclein in the brain. Promising microbiota corrective measures such as the Mediterranean and ketogenic diets, the use of probiotics and prebiotics, faecal microbiota transplantation (FMT), and the effects of vitamins A, B, D and E are discussed. These interventions can reduce inflammation, oxidative stress, restore microbial balance and have a positive impact on cognitive function. The gut microbiota is increasingly being considered not only as a pathogenetic factor but also as a potential therapeutic target in the prevention and treatment of neurodegenerative diseases.

Correspondence to: ieva.diksaityte9@gmail.com

Gauta 2025-05-13