

Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника и болезни Паркинсона

Д.И. Трухан^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Н.В. Коншу^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5207-5261>, nadiaz@mail.ru

П.О. Могиллина⁴, <https://orcid.org/0009-0001-1127-0917>, mogilina.poly@mail.ru

¹ Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

² Клиника «К+31»; 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42

³ АО «Медицина» (клиника академика Ройтберга); 125047, Россия, Москва, 2-й Тверской-Ямской переулок, д. 10

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Исследования и публикации последнего десятилетия кардинально меняют традиционные медицинские представления и наше понимание о возможной взаимосвязи/коморбидности органов и систем организма. Множество исследований посвящено изучению связи микробиома кишечника и различных заболеваний. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и болезнь Паркинсона (БП) – хронические воспалительные заболевания, которые все чаще поражают миллионы людей во всем мире, представляя собой серьезную проблему для общественного здравоохранения. Мы провели поиск в информационных базах Pubmed и Scopus статей, опубликованных до 01.04.2025, в которых рассматривалась взаимосвязь ВЗК и БП. Эпидемиологические исследования и метаанализы демонстрируют наличие взаимосвязи между воспалительными заболеваниями кишечника и болезнью Паркинсона. К возможным механизмам этой связи относятся изменения кишечной микробиоты, взаимодействие по оси «кишечник – мозг», общие молекулярно-генетические механизмы. Наиболее интересным примером является LRRK2 (лейцин-богатая повторная киназа 2), первоначально идентифицированная как причинный ген при болезни Паркинсона, затем было установлено ее участие в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. Представленный обзор предполагает необходимость проведения дальнейших проспективных исследований для уточнения взаимосвязи между воспалительными заболеваниями кишечника и болезнью Паркинсона. Обзор подчеркивает важность междисциплинарных подходов в понимании системных последствий изменения кишечной микробиоты при воспалительных заболеваниях кишечника и их потенциального влияния на здоровье мозга. Модуляция микробиома кишечника с учетом их возможного влияния на болезнь Паркинсона имеет перспективный потенциал для улучшения профилактики и лечения с помощью инновационных терапевтических стратегий, особенно у коморбидных пациентов.

Ключевые слова: микробиом кишечника, ось «кишечник – мозг», язвенный колит, болезнь Крона, междисциплинарный подход

Для цитирования: Трухан ДИ, Коншу НВ, Могиллина ПО. Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника и болезни Паркинсона. *Медицинский совет*. 2025;19(5):89–95. <https://doi.org/10.21518/ms2025-170>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comorbidity of inflammatory bowel diseases and Parkinson's disease

Dmitry I. Trukhan^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Nadezhda V. Konshu^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5207-5261>, nadiaz@mail.ru

Polina O. Mogilina⁴, <https://orcid.org/0009-0001-1127-0917>, mogilina.poly@mail.ru

¹ Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

² K+31 Clinic; 42, Lobachevsky St., Moscow, 119415, Russia

³ JSC Medicina (Academican Roytberg's Clinic); 10, 2nd Tverskaya-Yamskoy Lane, Moscow, 125047, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The research and publications of the last decade have radically changed traditional medical concepts and our understanding of the possible interrelationship/comorbidity of organs and body systems. A lot of research is devoted to studying the relationship between the gut microbiome and various diseases. Inflammatory bowel disease (IBD) and Parkinson's disease (PD) are chronic inflammatory diseases that are increasingly affecting millions of people worldwide, posing a major public health challenge. We searched the Pubmed and Scopus information databases for articles published before 04/01/2025 that examined the relationship between IBD and PD. Epidemiological studies and meta-analyses demonstrate the relationship between inflammatory bowel disease and Parkinson's disease. Possible mechanisms of this relationship include changes in the intestinal microbiota, interaction along the gut-brain axis, and common molecular genetic

mechanisms, the most interesting example being LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2), which was initially identified as a causative gene in Parkinson's disease, and then its involvement in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases was established. The presented review suggests the need for further prospective studies to clarify the relationship between inflammatory bowel diseases and Parkinson's disease. The review highlights the importance of interdisciplinary approaches in understanding the systemic consequences of changes in the gut microbiota in inflammatory bowel diseases and their potential impact on brain health. The modulation of the gut microbiome, taking into account their possible impact on Parkinson's disease, has a promising potential for improving prevention and treatment through innovative therapeutic strategies, especially in comorbid patients.

Keywords: gut microbiome, gut-brain axis, ulcerative colitis, Crohn's disease, interdisciplinary approach

For citation: Trukhan DI, Konshu NV, Mogilina PO. Comorbidity of inflammatory bowel diseases and Parkinson's disease. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(5):89–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-170>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования и публикации последнего десятилетия кардинально меняют традиционные медицинские представления и наше понимание о возможной взаимосвязи/коморбидности органов и систем организма.

Множество исследований посвящено изучению связи микробиома кишечника и различных заболеваний. В библиометрическом анализе [1] китайских ученых был проведен расширенный поиск в Web of Science Core Collection на основе термина "gut microbiome" и его синонимов. Всего из базы данных авторами было извлечено 29 870 статей и 13 311 обзоров. Текущие исследования микробиома кишечника в основном сосредоточены на желудочно-кишечных заболеваниях [1], таких как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), относящиеся к глобальным заболеваниям XXI в. [2, 3]. БК – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [4]. ЯК – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [5].

В последнее время также растет число внекишечных заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона (БП), связанных с изменением кишечного микробиома [1].

БП – мультисистемное нейродегенеративное заболевание, при котором развиваются моторные и немоторные нарушения [6, 7]. БП является вторым по распространенности неврологическим расстройством, поражающим двигательную систему, у людей среднего и пожилого возраста, характеризующимся агрегацией α -синуклеина и потерей дофаминергических нейронов [8, 9]. Распространенность БП среди лиц старше 65 лет достигает 1–2% [6].

По запросу в базе Pubmed "brain and intestines" на 01.04.2025 нами найдено 29 624 результата, по запросу "Parkinson's disease" и "intestines" – 2 096 результатов. С учетом большого количества источников мы конкретизировали цель обзора и провели поиск в информационных базах Pubmed и Scopus статей, опубликованных до 01.04.2025, в которых рассматривалась взаимосвязь ВЗК и БП.

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ОСЬ «КИШЕЧНИК – МОЗГ»

В первую очередь рассмотрим механизмы возможной связи БП и микробиоты кишечника. Установлено, что БП вызывается аномальной агрегацией фибрилл α -синуклеина, называемых тельцами Леви, в центральной нервной системе (ЦНС). Фибриллы α -синуклеина начинаются от дорсального ядра блуждающего нерва и восходят к голубоватому (голубому) пятну (лат. *locus coeruleus*) и черной субстанции (ЧС) [10], что сопровождается потерей дофаминергических нейронов в компактной части ЧС [11]. Даже у здоровых пожилых людей без двигательных или когнитивных нарушений фибриллы α -синуклеина часто наблюдаются в мозге и иногда в кишечном нервном сплетении [10]. Наличие агрегатов α -синуклеина в ЧС и энтеральной нервной системе (ЭНС) привлекло внимание к возможности корреляции между БП и микробиотой кишечника [11]. Энтероэндокринные клетки имеют прямой синапс к афферентным волокнам блуждающего нерва, а ядро блуждающего нерва имеет синаптические пути к ЧС и полосатому телу. Кишечные бактерии могут участвовать в образовании фибрилл кишечного α -синуклеина [10].

Ось «кишечник – мозг» представляет собой динамическую двунаправленную коммуникационную систему связи, которая объясняет, как через блуждающий нерв микробиота кишечника может влиять на ЦНС, включая функции мозга, связанные с ЭНС, а также как ЦНС может изменять кишечную секрецию, энтероэндокринные и иммунные реакции [11]. Изменение микробиоценоза кишечника увеличивает уровень короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и других метаболитов [12], воздействуя на нейроэндокринную систему и модулируя концентрации гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), серотонина и других нейротрансмиттеров. Он также изменяет вагусную и кишечную сигнализацию, влияя на мозг и поведение путем активации микроглии и системных цитокинов [9].

Токсины кишечных микробов могут способствовать агрегации α -синуклеина в ЭНС [13]. Чрезмерная стимуляция врожденной иммунной системы из-за избыточного роста кишечных бактерий или нарушенного микробиоценоза кишечника и повышенной проницаемости кишечника может способствовать системному воспалению, в то время как активация кишечных глиальных

клеток и кишечных нейронов может способствовать α -синуклеинопатии [13]. Ось «кишечник – мозг» может участвовать в развитии нейровоспаления и нейродегенерации посредством различных механизмов, включая регуляцию иммунной функции, выработку микробных метаболитов, а также модуляцию растворимых факторов организма хозяина [14, 15].

Взаимодействие оси «мозг – кишечник» в значительной степени модулируется микробиотой кишечника через иммунологические, нейроэндокринные и прямые нейронные механизмы [16, 17]. Дисрегуляция оси «мозг – кишечник» при БП может быть связана с желудочно-кишечными проявлениями, часто предшествующими двигательным нарушениям, а также с патогенезом самой БП, что подтверждает гипотезу о том, что патологический процесс распространяется из кишечника в мозг. Чрезмерная стимуляция врожденной иммунной системы в результате дисбиоза кишечника и/или избыточного роста бактерий в тонком кишечнике и повышенной проницаемости кишечника [18, 19] может вызывать системное воспаление, в то время как активация энтеральных нейронов и энтеральных глиальных клеток может способствовать началу неправильного свертывания α -синуклеина [20]. Различные микроорганизмы, населяющие ЖКТ, и прежде всего микробиота кишечника, могут влиять на патофизиологию ЦНС через неврологические, эндокринные и иммунные пути, вовлеченные в ось «кишечник – мозг» [21, 22]. При БП желудочно-кишечные симптомы часто предшествуют началу моторных и немоторных проявлений, а изменения в составе микробиоты кишечника сопровождают патогенез заболевания [23–25]. В толстой кишке пациентов с БП обнаружено большое количество цитокинов и воспалительных маркеров [26].

Японские ученые [10] отмечают, что непараметрический метаанализ кишечной микробиоты при БП в 5 странах, а также изучение других отчетов из других стран показывают, что при БП увеличивается количество бактерий *Akkermansia*, разрушающих муцин, и уменьшается количество бактерий, продуцирующих КЦЖК. Оба варианта дисбиоза увеличивают кишечную проницаемость, что в дальнейшем облегчает воздействие на энтеральное нервное сплетение токсинов, таких как липополисахариды и пестициды, что приводит к аномальной агрегации фибрилл α -синуклеина. Снижение КЦЖК угнетает функции регуляторных Т-клеток и не подавляет нейровоспаление.

Микробиом кишечника является ключевым компонентом оси «кишечник – мозг», изменения в его составе были связаны с дисфункцией оси «кишечник – мозг» и воспалением и дегенерацией ЦНС [17]. Воспалительные реакции, проявляющиеся глиальными реакциями, инфильтрацией Т-клеток и повышенной экспрессией воспалительных цитокинов, а также других токсических медиаторов, полученных из активированных глиальных клеток, в настоящее время признаются основными признаками БП [27]. Через ось «кишечник – мозг» микробиом кишечника влияет на нейровоспаление, синтез

нейротрансмиттеров, функцию митохондрий и целостность кишечного барьера, что способствует развитию и прогрессированию заболевания [14]. Микробиом кишечника также может оказывать значимое влияние на неврологические показатели, такие как обучение, память и когнитивные способности [13].

ВЗК представляют собой хронические воспалительные состояния, характеризующиеся микробным дисбиозом и гипериммуновоспалительными реакциями [4, 5]. В настоящее время нарушениям проницаемости кишечного барьера отводится ключевая роль в патогенезе ВЗК [18, 19]. Итальянские ученые предлагают рассматривать многогранную двунаправленную систему связи между ЖКТ и мозгом как ось «микробиота – кишечник – мозг» с учетом ключевой роли микробиоты кишечника в поддержании локального и системного гомеостаза и участии в патогенезе ВЗК и взаимосвязи ВЗК и БП [28].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

В обзоре бельгийских ученых [29] отмечается, что несколько генетических локусов являются общими для ВЗК и БП с аналогичным направлением влияния на риск обоих заболеваний. Наиболее интересным примером является LRRK2 (лейцин-богатая повторная киназа 2), первоначально идентифицированная как причинный ген при БП, затем было установлено ее участие в патогенезе ВЗК. LRRK2 – это большая многодоменная протеинкиназа, которая фосфорилирует определенное подмножество из ~65 человеческих Rab GTPases, которые являются главными регуляторами секреторных и эндоцитарных путей. Активирующие мутации в LRRK2 представляют собой наиболее распространенную причину моногенной БП [30].

С момента своего открытия LRRK2 интенсивно изучалась в нейронах, несмотря на многочисленные линии доказательств, показывающих, что LRRK2 высоко экспрессируется в иммунных клетках [31]. Основываясь на том факте, что более высокие уровни LRRK2 обнаруживаются в воспаленной толстой ткани у пациентов с БП [31] и в стимулированной ткани толстого кишечника у пациентов с ВЗК [32], а также в периферических иммунных клетках у пациентов со спорадической БП, по сравнению с соответствующим контролем [31, 32], можно предполагать, что LRRK2 регулирует воспалительные процессы. Таким образом, LRRK2 может находиться на перекрестке, где воспаление кишечника и более высокие уровни LRRK2 при ВЗК могут быть биомаркером повышенного риска БП [31, 32].

Международная группа [33] ученых отмечает, что исследование генетической основы коморбидности ВЗК-БП путем изучения редких генетических вариантов с высоким уровнем воздействия может способствовать выявлению новых общих генетических факторов, лежащих в основе этой коморбидности. В американо-японском исследовании [34] ретроспективно исследовали сопутствующую болезнь Крона в когорте из 876 пациентов

с БП, основываясь на наблюдении, что LRRK2 является общим генетическим фактором риска. Исследователи выявили 2 пациентов с БК: это число соответствовало числу случаев, ожидаемых в общей популяции.

В китайском исследовании [35] менделевской рандомизации (MR) изучали причинно-следственные эффекты ВЗК на БП. Сводные статистические данные по ВЗК, ЯК и БК были получены из метаанализа геномного ассоциативного исследования (GWAS), в который вошли международный генетический консорциум по ВЗК и британский генетический консорциум по ВЗК ($n = 59\,957$). Генетические варианты, связанные с крупнейшим метаанализом GWAS БП ($n = 1\,474\,097$), использовались в качестве инструментальных переменных. Авторы использовали несколько методов MR, включая методы обратного взвешивания дисперсии (IVW), взвешенной медианы (WM), регрессии MR-Эггера, взвешенной моды и метода надежной скорректированной оценки профиля (RAPS), чтобы оценить влияние генетически предполагаемой БП на ВЗК. Результаты методов IVW, WM и RAPS показали, что генетически предполагаемая БП была значительно связана с повышенным риском ЯК (отношение шансов $[OR]_{IVW} = 1,068$, $OR_{WM} = 1,107$, $OR_{RAPS} = 1,069$, все $P < 0,05$). Кроме того, авторы обнаружили, что имелись значительные ассоциации генетически предполагаемой БП с БК ($OR_{IVW} = 1,064$, $OR_{RAPS} = 1,065$, все $P < 0,05$) и ВЗК ($OR_{IVW} = 1,062$, $OR_{RAPS} = 1,063$, все $P < 0,05$) с использованием метода IVW и RAPS [35].

Шведские ученые [36] обнаружили для БК и ЯК статистически значимые генетические корреляции с БП (БК: $r_g = 0,06$, $P = 0,01$; ЯК: $r_g = 0,06$, $P = 0,03$). В общей сложности 1 290 вариантов в 27 независимых геномных локусах были обнаружены для ассоциации с БП и БК при коэффициенте ложных срабатываний менее 0,01, а 1 359 вариантов в 15 локусах были плейотропными по отношению к БП и ЯК.

В китайском исследовании [37] профили экспрессии генов БП (GSE6613) и БК (GSE119600) были загружены из базы данных Gene Expression Omnibus (GEO) и были идентифицированы как общие дифференциально экспрессируемые гены (DEG) между двумя заболеваниями. Затем авторами были проведены генетические анализы, включая анализ функционального обогащения, сеть белок-белковых взаимодействий, идентификацию основных генов и клинический корреляционный анализ. В результате было обнаружено 178 общих DEG (113 генов с повышенной экспрессией и 65 генов с пониженной экспрессией) между БП и БК.

В недавнем китайском исследовании [38] авторы сконструировали генный маркер для диагностики заболеваний и идентифицировали пять важных генов (*BTK*, *NCF2*, *CRH*, *FCGR3A* и *SERPINA3*). С помощью анализа номограмм и дерева решений ученые обнаружили, что как для ВЗК, так и для БП требуются только уровни экспрессии *BTK* и *NCF2* для точного различения.

Таким образом, проведенные генетические исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи между ВЗК и БП на генетическом уровне.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТААНАЛИЗЫ

В датском общенациональном когортном исследовании (1977–2014 гг.) показано, что ВЗК увеличивают риск БП [39]. Когорта состояла из всех лиц с диагнозом «ВЗК» в Дании в период с 1977 по 2014 г. ($n = 76\,477$) и лиц без ВЗК из общей популяции, которые были сопоставимы по полу, возрасту и жизненному статусу ($n = 7\,548\,259$). У пациентов с ВЗК риск развития БП был на 22% выше, чем у лиц без ВЗК (отношение рисков $[HR] = 1,22$; 95% доверительный интервал $[ДИ] 1,09–1,35$). Повышенный риск присутствовал независимо от возраста на момент постановки диагноза «ВЗК», пола или продолжительности наблюдения. Повышенный риск БП был значительно выше среди пациентов с ЯК ($HR = 1,35$; 95% ДИ $1,20–1,52$) и не имел существенных различий среди пациентов с болезнью Крона ($HR = 1,12$; 95% ДИ $0,89–1,40$).

В общенациональном шведском когортном исследовании отмечено, что ВЗК связаны с повышенным риском развития БП [40]. Для оценки заболеваемости и относительного риска развития (RR) БП в когорте взрослых с ВЗК авторы включили всех пациентов с ВЗК ($n = 39\,652$) в шведский национальный регистр пациентов в период с 2002 по 2014 г. (ЯК, $n = 24\,422$; БК, $n = 11\,418$; неклассифицированные ВЗК, $n = 3\,812$). Каждый пациент с ВЗК был сопоставлен по полу, возрасту, году и месту жительства с 10 референтными лицами ($n = 396\,520$). В группе ВЗК было зарегистрировано 103 случая возникновения БП и отмечено повышение относительного риска для ЯК (RR $1,3$ 95% ДИ $1,0–1,7$; $P = 0,04$) и БК (RR $1,1$; 95% ДИ, $0,7–1,7$). В анализе «случай – контроль» у пациентов с ВЗК была более высокая вероятность наличия распространенного БП на момент постановки диагноза «ВЗК», чем у соответствующих контрольных групп, с отношением шансов (OR) $1,4$ (95% ДИ, $1,2–1,8$) у всех пациентов с ВЗК, OR $1,4$ (95% ДИ, $1,1–1,9$) для ЯК и OR $1,6$ (95% ДИ, $1,1–2,3$) для пациентов с БК.

Связь ВЗК с повышенным риском развития БП продемонстрирована и в общенациональном тайваньском ретроспективном когортном исследовании [41]. В общенациональной когорте населения из 23,22 млн застрахованных жителей Тайваня в возрасте ≥ 20 лет авторы сравнили людей с диагнозом «ВЗК» в период с 2000 по 2011 г. ($n = 8\,373$) с людьми без ВЗК. В когорте ВЗК было связано с повышенной частотой БП (отношение рисков $[HR] = 1,43$, 95% ДИ = $1,15–1,79$). Риск был самым высоким среди лиц с болезнью Крона (скорректированное отношение рисков $[aHR] = 1,40$, 95% ДИ = $1,11–1,77$). В многофакторной модели риск БП был повышен для мужчин ($aHR = 1,28$, 95% ДИ = $1,05–1,56$) и выше для пациентов с гипертонией ($aHR = 1,72$, 95% ДИ = $1,33–2,24$), ишемической болезнью сердца ($aHR = 1,31$, 95% ДИ = $1,04–1,66$) или депрессией ($aHR = 2,51$, 95% ДИ = $1,82–3,46$).

Южнокорейское общенациональное популяционное исследование показало, что пациенты с ВЗК подвержены повышенному риску БП [42]. Авторы сравнили

38 861 пациента с ВЗК с соответствующими по возрасту и полу лицами без ВЗК в соотношении 1:3. Частота возникновения БП среди пациентов с ВЗК составила 49 на 100 000 человеко-лет. Риск развития БП у пациентов с ВЗК был значительно выше, чем в контрольной группе, даже после поправки на использование медицинской помощи (аHR = 1,87; $P < 0,001$). По сравнению с контрольной группой риск БП был значительно выше у пациентов с БК (аHR = 2,23; $P = 0,023$) и ЯК (аHR, 1,85; $P < 0,001$). Использование глюкокортикостероидов показало профилактический эффект в отношении развития БП у пациентов с БК (аHR = 0,08; $P < 0,001$).

В метаанализе китайских хирургов [43] общий риск БП при ВЗК был значительно выше, чем в контрольной группе (RR = 1,41, 95% ДИ 1,19–1,66). Так, при БК отмечалось увеличение риска БП на 28% по сравнению с контрольной группой (RR = 1,28, 95% ДИ 1,08–1,52), а при ЯК – на 30% (RR = 1,30, 95% ДИ 1,15–1,47). Китайские неврологи провели поиск в базах данных PubMed, Embase и Cochrane, чтобы найти обсервационные исследования ВЗК и БП, опубликованные с момента их создания по октябрь 2019 г. [44]. В окончательный анализ были включены девять обсервационных исследований с участием 12 177 520 пациентов. Общий риск БП был значительно выше у пациентов с ВЗК, чем в общей популяции (аHR = 1,24, 95% ДИ 1,15–1,34, $P < 0,001$). Метаанализ временной связи показал, что заболеваемость ВЗК была значительно выше до (аHR = 1,26, 95% ДИ 1,18–1,35, $P < 0,001$) и после (аHR 1,40, 95% ДИ 1,20–1,80, $P < 0,001$) диагностики БП. Объединенный риск развития БП у пациентов с ЯК (аHR = 1,25, 95% ДИ 1,13–1,38, $P < 0,001$) или БК (аHR = 1,33, 95% ДИ: 1,21–1,45, $P < 0,01$) был значительно увеличен. У пациентов с ВЗК старшего возраста (>65 лет) (аHR = 1,32, 95% ДИ 1,17–1,48) риск был выше, чем у пациентов младшего возраста (≤ 65 лет) (аHR 1,24, 95% ДИ 1,08–1,42).

Китайские неврологи в систематическом обзоре и метаанализе изучали связь между БП и аутоиммунными заболеваниями, в т. ч. и с ВЗК [45]. Поиск проводился авторами в четырех электронных базах данных (PubMed, Embase, Web of Science Core Collection и MEDLINE) с даты создания

каждой базы данных до 12 декабря 2022 г. Всего было включено 46 наблюдательных исследований с участием 873 643 пациентов и 13 402 821 контрольной группы; в конечном итоге в метаанализ было включено 38 исследований. Авторами отмечен повышенный риск БП в сочетании с ВЗК (OR = 1,30, 95% ДИ 1,18–1,45), БК (OR = 1,30, 95% ДИ 1,20–1,42), ЯК (OR = 1,31, 95% ДИ 1,14–1,50).

В лечении коморбидных пациентов предпочтительным применением лекарственных препаратов с многоцелевым/мультиадресным действием [46]. Одной из перспективных групп препаратов у коморбидных пациентов с ВЗК и БП являются пробиотики. Первые результаты клинических исследований, изучавшие микробиом-таргетную терапию БП, показали обнадеживающие результаты [22, 47] и позволяют рассматривать пробиотические добавки в качестве перспективного вспомогательного терапевтического метода для лечения БП [48, 49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиологические исследования и метаанализы демонстрируют наличие взаимосвязи между ВЗК и БП. К возможным механизмам этой связи относятся изменения кишечной микробиоты, взаимодействие по оси «кишечник – мозг», общие молекулярно-генетические механизмы.

Представленный обзор предполагает необходимость проведения дальнейших проспективных исследований для уточнения взаимосвязи между ВЗК и БП. Обзор подчеркивает важность междисциплинарных подходов в понимании системных последствий изменения кишечной микробиоты при ВЗК и их потенциального влияния на здоровье мозга. Модуляция микробиома кишечника, с учетом его возможного влияния на БП, имеет перспективный потенциал для улучшения профилактики и лечения с помощью инновационных терапевтических стратегий, особенно у коморбидных пациентов.

Поступила / Received 01.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 15.04.2025
Принята в печать / Accepted 15.04.2025

Список литературы / References

- Huang Z, Liu K, Ma W, Li D, Mo T, Liu Q. The gut microbiome in human health and disease – Where are we and where are we going? A bibliometric analysis. *Front Microbiol.* 2022;13:1018594. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1018594>.
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017;390(10114):2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).
- Тарасова ЛВ, Трухан ДИ. *Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение.* СПб.: СпецЛит; 2022. 222 с.
- Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Адамян ЛВ, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Александров ТЛ и др. *Болезнь Крона: клинические рекомендации.* 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/176_2.
- Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Ачкасов СИ, Бакулин ИГ, Барышева ОЮ, Белоусова ЕА и др. *Язвенный колит: клинические рекомендации.* 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/193_2.
- Алферова ВВ, Амосова НА, Богданов РР, Бриль ЕВ, Васенина ЕЕ, Гехт АБ и др. *Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма: клинические рекомендации.* 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/716_1.
- Costa HN, Esteves AR, Empadinhas N, Cardoso SM. Parkinson's Disease: A Multisystem Disorder. *Neurosci Bull.* 2023;39(1):113–124. <https://doi.org/10.1007/s12264-022-00934-6>.
- Dogra N, Mani RJ, Katara DP. The Gut-Brain Axis: Two Ways Signaling in Parkinson's Disease. *Cell Mol Neurobiol.* 2022;42(2):315–332. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01066-7>.
- Raj K, Singh S, Chib S, Mallan S. Microbiota- Brain-Gut-Axis Relevance to Parkinson's Disease: Potential Therapeutic Effects of Probiotics. *Curr Pharm Des.* 2022;28(37):3049–3067. <https://doi.org/10.2174/1381612828666221003112300>.
- Hirayama M, Ohno K. Parkinson's Disease and Gut Microbiota. *Ann Nutr Metab.* 2021;77(2):28–35. <https://doi.org/10.1159/000518147>.
- Moustafa SA, Mohamed S, Dawood A, Azar J, Elmorsy E, Rizk NAM, Salama M. Gut brain axis: an insight into microbiota role in Parkinson's disease. *Metab Brain Dis.* 2021;36(7):1545–1557. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00808-2>.
- Zheng SY, Li HX, Xu RC, Miao WT, Dai MY, Ding ST, Liu HD. Potential roles of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's disease. *Ageing Res Rev.* 2021;69:101347. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101347>.
- Dogra N, Mani RJ, Katara DP. The Gut-Brain Axis: Two Ways Signaling in Parkinson's Disease. *Cell Mol Neurobiol.* 2022;42(2):315–332. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01066-7>.

14. Stolzer I, Scherer E, Süß P, Rothhammer V, Winner B, Neurath MF, Günther C. Impact of Microbiome-Brain Communication on Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14925. <https://doi.org/10.3390/ijms241914925>.
15. Mahbub NU, Islam MM, Hong ST, Chung HJ. Dysbiosis of the gut microbiota and its effect on α -synuclein and prion protein misfolding: consequences for neurodegeneration. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;14:1348279. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1348279>.
16. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell.* 2016;167(6):1469–1480.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>.
17. Ghezzi L, Cantoni C, Rotondo E, Galimberti D. The Gut Microbiome-Brain Crosstalk in Neurodegenerative Diseases. *Biomedicines.* 2022;10(7):1486. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071486>.
18. Симаненков ВИ, Маев ИВ, Ткачева ОН, Алексеенко СА, Андреев ДН, Бордин ДС и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(1):2758. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bordin DS et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation).* 2021;20(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
19. Симаненков ВИ, Маев ИВ, Ткачева ОН, Алексеенко СА, Андреев ДН, Бакулина НВ и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив.* 2022;94(8):6–22. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201523>.
Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bakulina NV et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2022;94(8):6–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201523>.
20. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(37):10609–10620. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i37.10609>.
21. Zhang X, Tang B, Guo J. Parkinson's disease and gut microbiota: from clinical to mechanistic and therapeutic studies. *Transl Neurodegener.* 2023;12(1):59. <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00392-8>.
22. Zheng Y, Bonfili L, Wei T, Eleuteri AM. Understanding the Gut-Brain Axis and Its Therapeutic Implications for Neurodegenerative Disorders. *Nutrients.* 2023;15(21):4631. <https://doi.org/10.3390/nu15214631>.
23. Carmona-Abellan M, Rodríguez-Lago I, Cabriada JL, Gómez-Esteban JC. The relationship between inflammatory bowel disease and Parkinson's disease: true or fiction? *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(7):886–889. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1641739>.
24. Varesi A, Campagnoli LIM, Fahmideh F, Pierella E, Romeo M, Ricevuti G et al. The Interplay between Gut Microbiota and Parkinson's Disease: Implications on Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2022;23(20):12289. <https://doi.org/10.3390/ijms232012289>.
25. Berthouzoz E, Lazarevic V, Zekeridou A, Castro M, Debove I, Aybek S et al. Oral and intestinal dysbiosis in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris).* 2023;179(9):937–946. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2022.12.010>.
26. Rolli-Derkinderen M, Leclair-Visonneau L, Bourreille A, Coron E, Neunlist M, Derkinderen P. Is Parkinson's disease a chronic low-grade inflammatory bowel disease? *J Neurol.* 2020;267(8):2207–2213. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09321-0>.
27. Brudek T. Inflammatory Bowel Diseases and Parkinson's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases and Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis.* 2019;9(s2):S331–S344. <https://doi.org/10.3233/JPD-191729>.
28. Banfi D, Moro E, Bosi A, Bistoletti M, Cerantola S, Crema F et al. Impact of Microbial Metabolites on Microbiota-Gut-Brain Axis in Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1623. <https://doi.org/10.3390/ijms22041623>.
29. Lee HS, Lobbstaël E, Vermeire S, Sabino J, Cleynen I. Inflammatory bowel disease and Parkinson's disease: common pathophysiological links. *Gut.* 2021;70(2):408–417. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322429>.
30. Alessi DR, Pfeffer SR. Leucine-Rich Repeat Kinases. *Annu Rev Biochem.* 2024;93(1):261–287. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-030122-051144>.
31. Herrick MK, Tansley MG. Is LRRK2 the missing link between inflammatory bowel disease and Parkinson's disease? *NPI Parkinsons Dis.* 2021;7(1):26. <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00170-1>.
32. Lashgari NA, Roudsari NM, Niknejad A, Shamsnia HS, Shayan M, Shalmani LM et al. LRRK2; Communicative Role in the Treatment of Parkinson's Disease and Ulcerative Colitis Overlapping. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2024;23(10):1177–1188. <https://doi.org/10.2174/0118715273270874231205050727>.
33. Kars ME, Wu Y, Stenson PD, Cooper DN, Burisch J, Peter I, Itan Y. The landscape of rare genetic variation associated with inflammatory bowel disease and Parkinson's disease comorbidity. *Genome Med.* 2024;16(1):66. <https://doi.org/10.1186/s13073-024-01335-2>.
34. Fujioka S, Curry SE, Kennelly KD, Tacik P, Heckman MG, Tsuboi Y et al. Occurrence of Crohn's disease with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;37:116–117. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.01.013>.
35. Cui G, Li S, Ye H, Yang Y, Huang Q, Chu Y et al. Are neurodegenerative diseases associated with an increased risk of inflammatory bowel disease? A two-sample Mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2022;13:956005. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.956005>.
36. Kang X, Ploner A, Wang Y, Ludvigsson JF, Williams DM, Pedersen NL, Wirfeldt K. Genetic overlap between Parkinson's disease and inflammatory bowel disease. *Brain Commun.* 2023;5(1):fcad002. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad002>.
37. Zheng H, Qian X, Tian W, Cao L. Exploration of the Common Gene Characteristics and Molecular Mechanism of Parkinson's Disease and Crohn's Disease from Transcriptome Data. *Brain Sci.* 2022;12(6):774. <https://doi.org/10.3390/brainsci12060774>.
38. Sun Q, Li YJ, Ning SB. Investigating the molecular mechanisms underlying the co-occurrence of Parkinson's disease and inflammatory bowel disease through the integration of multiple datasets. *Sci Rep.* 2024;14(1):17028. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-67890-1>.
39. Villumsen M, Aznar S, Pakkenberg B, Jess T, Brudek T. Inflammatory bowel disease increases the risk of Parkinson's disease: a Danish nationwide cohort study 1977–2014. *Gut.* 2019;68(1):18–24. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315666>.
40. Weimers P, Halfvarson J, Sachs MC, Saunders-Pullman R, Ludvigsson JF, Peter I et al. Inflammatory Bowel Disease and Parkinson's Disease: A Nationwide Swedish Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(1):111–123. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy190>.
41. Lin JC, Lin CS, Hsu CW, Lin CL, Kao CH. Association Between Parkinson's Disease and Inflammatory Bowel Disease: a Nationwide Taiwanese Retrospective Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1049–1055. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000735>.
42. Park S, Kim J, Chun J, Han K, Soh H, Kang EA et al. Patients with Inflammatory Bowel Disease Are at an Increased Risk of Parkinson's Disease: A South Korean Nationwide Population-Based Study. *J Clin Med.* 2019;8(8):1191. <https://doi.org/10.3390/jcm8081191>.
43. Zhu F, Li C, Gong J, Zhu W, Gu L, Li N. The risk of Parkinson's disease in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2019;51(1):38–42. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.09.017>.
44. Zhu Y, Yuan M, Liu Y, Yang F, Chen WZ, Xu ZZ et al. Association between inflammatory bowel diseases and Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Neural Regen Res.* 2022;17(2):344–353. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.317981>.
45. Li M, Wan J, Xu Z, Tang B. The association between Parkinson's disease and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2023;14:1103053. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1103053>.
46. Трухан ДИ, Коншу НВ. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача.* 2019;(2):10–18. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2019/spv2019_2.
47. Трухан ДИ, Коншу НВ. Rational pharmacotherapy in internal diseases clinic through the prism of multimorbidity and drug safety. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2019;(2):10–18. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2019/spv2019_2.
48. Kerstens R, Joyce P. The Gut Microbiome as a Catalyst and Emerging Therapeutic Target for Parkinson's Disease: A Comprehensive Update. *Biomedicines.* 2024;12(8):1738. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12081738>.
49. Thangaleela S, Sivamaruthi BS, Kesika P, Bharathi M, Chaiyasut C. Role of the Gut-Brain Axis, Gut Microbial Composition, Diet, and Probiotic Intervention in Parkinson's Disease. *Microorganisms.* 2022;10(8):1544. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10081544>.
50. Li S, Zhao L, Xiao J, Guo Y, Fu R, Zhang Y, Xu S. The gut microbiome: an important role in neurodegenerative diseases and their therapeutic advances. *Mol Cell Biochem.* 2024;479(9):2217–2243. <https://doi.org/10.1007/s11010-023-04853-6>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.И. Трухан

Написание текста – Д.И. Трухан

Обзор литературы – Д.И. Трухан, Н.В. Коншу, П.О. Могилина

Анализ материала – Д.И. Трухан, Н.В. Коншу, П.О. Могилина

Редактирование – Д.И. Трухан, Н.В. Коншу

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.И. Трухан

Contribution of authors:

Concept of the article – **Dmitry I. Trukhan**

Text development – **Dmitry I. Trukhan**

Literature review – **Dmitry I. Trukhan, Nadezhda V. Konshu, Polina O. Mogilina**

Material analysis – **Dmitry I. Trukhan, Nadezhda V. Konshu, Polina O. Mogilina**

Editing – **Dmitry I. Trukhan, Nadezhda V. Konshu**

Approval of the final version of the article – **Dmitry I. Trukhan**

Информация об авторах:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; dmitry_trukhan@mail.ru

Коншу Надежда Вячеславовна, к.м.н., врач-ревматолог, Клиника «К+31»; 19415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42; врач-ревматолог, АО «Медицина» (клиника академика Ройтберга); 125047, Россия, Москва, 2-й Тверской-Ямской переулок, д. 10; nadiaz@mail.ru

Могилina Полина Олеговна, студент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; mogilina.poly@mail.ru

Information about the authors:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Chair of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru

Nadezhda V. Konshu, Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist, K+31 Clinic; 42, Lobachevsky St., Moscow, 119415, Russia; Rheumatologist, JSC Medicina (Academician Roytberg's Clinic); 10, 2nd Tverskaya-Yamskoy Lane, Moscow, 125047, Russia; nadiaz@mail.ru

Polina O. Mogilina, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; mogilina.poly@mail.ru