

ФАРМАКОКИНЕТИКА

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-11-26-29

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА И БИОДОСТУПНОСТЬ ЛЕВОДОПЫ

Ю. Н. Быков*, Н. А. Тетюшкин, Л. А. Кокорина,
Е. Ю. Коршунова, А. Н. Калягин¹

Обсуждаются биодоступность леводопы и превращение ее в результате декарбок-силирования в дофамин в кишечнике. Ряд последних исследований показал, что микроорганизмы кишечника (*Enterococcus (E.) faecalis* и *Eggerthella (E.) lenta*) инактивируют леводопу, снижая ее биодоступность, что отражается на эффективности лечения болезни Паркинсона. Актуальным остается поиск путей повышения эффективности леводопы, в частности, разработка ингибиторов бактериальных ферментов, метаболизирующих леводопу.

Ключевые слова: леводопа; болезнь Паркинсона; кишечный микробиом; метаболизм ксенобиотиков; карбидопа; дофамин; ингибиторы бактериальных ферментов; метаболизирующих леводопу.

ВВЕДЕНИЕ

В 1957 г. А. Carlsson опубликовал работу об эффективности L-ДОФА при болезни Паркинсона (БП), что явилось революционным событием для здравоохранения [4], а в 2000 г. автор был удостоен Нобелевской премии по медицине и физиологии [1]. В 1967 г. G. Cotzia, et al. показали, что для достижения необходимого терапевтического эффекта пациентам необходимо вводить L-ДОФА в высоких дозах [6]. Вот уже более 50 лет леводопа остается “золотым” стандартом в лечении БП [20].

Леводопа (L-ДОФА) является одним из представителей катехоламинов, который, в отличие от дофамина, способен проникать через гематоэнцефалический барьер [26]. После попадания в кишечник для L-ДОФА возможны 2 пути: 1) декарбоксилирование под влиянием кишечной L-ДОФА-декарбоксилазы (ДК) с образованием дофамина; 2) поступление в общий кровоток путем всасывания в проксимальном отделе тонкого кишечника через LCNAT (long-chain neutral amino acid transporters), далее в нейронах черной субстанции L-ДОФА под действием “мозговой” L-ДОФА-ДК метаболизируется в дофамин, активирующий D2-рецепторы [26]. Для снижения инактивации дофамина в ЦНС используют ингибиторы моноаминоксидазы типа В (МАО В) и катехол-о-метилтрансферазы (КОМТ) [20]. Назначение пациентам с БП ингибиторов L-ДОФА-ДК (карбидопа) позволяет снизить периферическое превращение L-ДОФА в дофамин и увеличить ее концентрацию в крови в 4 раза [26], при этом

только от 1 до 5 % L-ДОФА попадает в головной мозг [20].

Принято считать, что кишечный микробиом может снижать биодоступность L-ДОФА [17]. Однако какие именно микроорганизмы участвуют в метаболизме L-ДОФА, было не известно, и лишь исследования последних лет, посвященные изучению *Enterococcus (E.) faecalis* и *Eggerthella (E.) lenta*, позволили ответить на этот вопрос [21, 15].

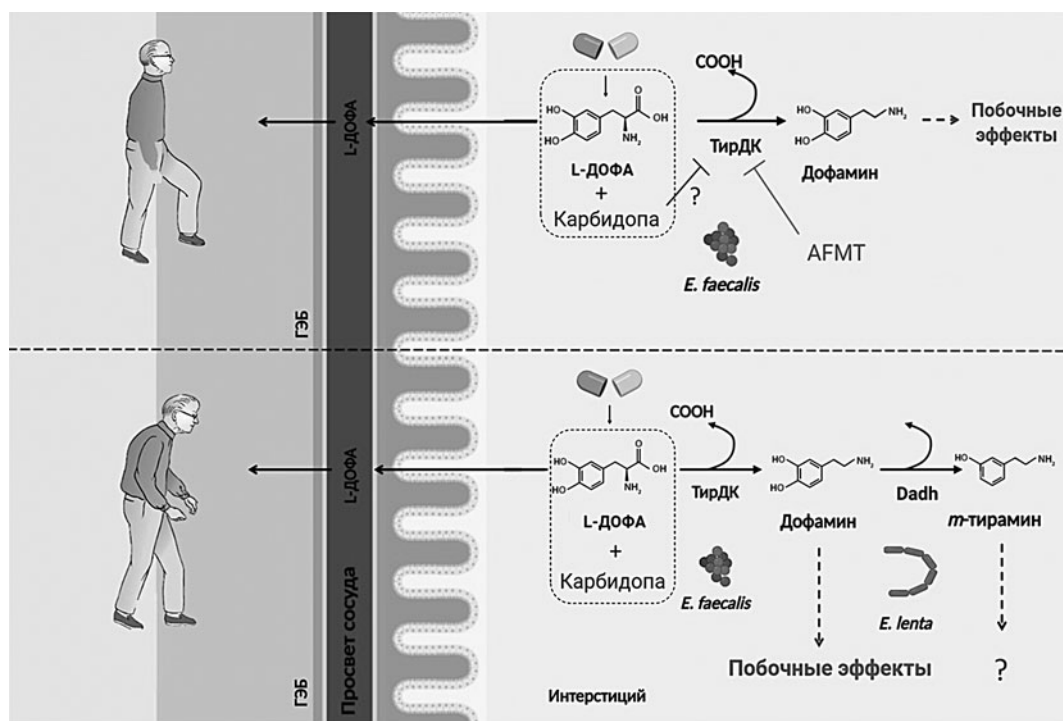
Общие сведения о *Enterococcus faecalis* и *Eggerthella lenta* и их роли в метаболизме лекарственных ксенобиотиков

Энтерококки (*Enterococcus*) являются естественными обитателями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека и животных, а также насекомых и нематод. Данные микроорганизмы также встречаются в воде, почве и пищевых продуктах [11, 22]. *E. faecalis* вызывает различные внутрибольничные инфекции [9, 12, 14]. За последнее время отмечен динамичный рост устойчивости *E. faecalis* к ванкомицину (VRE) [3].

Впервые *Eggerthella lenta* была описана американским микробиологом А. Eggerth в 1935 г. [7]. В своей работе он описал *E. lenta* как анаэробную, неспорообразующую, грамотрицательную бактерию, относящуюся к семейству *Coriobacteriaceae*, род *Actinobacteria* [28]. Из-за сложностей культивирования *E. lenta* идентификация данного микроорганизма сопровождалась большими трудностями, однако использование секвенирования гена 16S-рибосомальной РНК позволило ускорить и улучшить метод диагностики [10, 29]. В норме *E. lenta* является частью микробного биоценоза кишечника человека [5] и, в ряде случаев, может вызывать развитие внутрибрюшных инфекций [25],

¹ ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

* e-mail: bykov1971@mail.ru



Предполагаемый микробный путь метаболизма L-ДОФА (рисунок выполнен Н. А. Тетюшкиным).

ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, ТирДК — тирозиндекарбоксилаза, AFMT — α -флуорометилтирозин (α -fluoromethyltyrosine, AFMT), Dadh — дофамин-дегидроксилирующий фермент (dopamine-dehydroxylating enzyme).

абсцесса печени [8], бактериемии на фоне злокачественных новообразований ЖКТ [28].

Известно, что микробный метаболизм в кишечнике может определять биодоступность лекарственных средств [16]. Классическим примером является сердечный гликозид дигоксин [13, 16]. Оказалось, что при наличии гена сердечной гликозидредуктазы (*cgr*) у *E. lenta* биодоступность дигоксина может снижаться до 50 %. Сам дигоксин может индуцировать экспрессию двухгенного оперона в *E. lenta* DSM2243, называемого опероном сердечной гликозидредуктазы. Белки, кодируемые этим опероном, — *Sgr1* и *Sgr2*. *Sgr1* демонстрирует сходство с редуктазами цитохрома С, которые представляют собой мембраносвязанные белки, участвующие в передаче электронов от хинонов к партнеру — электронредуктазе. *Sgr2* демонстрирует сходство с флавиндениндинуклеотид-связывающими фумаратредуктазами (FAD) и взаимодействует и принимает электроны от *Sgr1* и, в свою очередь, восстанавливает лактоновое кольцо дигоксина. Оперон *cgr* не обнаружен в геномах штаммов *E. lenta*, которые не обладают способностью восстанавливать дигоксин, что позволяет предположить, что оперон *cgr* необходим для восстановления дигоксина и объясняет трудности прогнозирования восстановления дигоксина на основе только присутствия видов *E. lenta* [25]. В свою очередь, белковый корм с высоким содержанием аргинина позволяет повысить уровень дигоксина в сыворотке крови и моче у мышей, по сравнению с контрольной группой

животных, уменьшая экспрессию и активность ответственных генов (оперон *cgr*). Другим примером является сульфасалазин [2, 23], который применяют при ревматоидном артрите и некоторых других аутоиммунных заболеваниях. Поступая в кишечник как пролекарство, сульфасалазин под влиянием микробных азоредуктаз из 5-аминосалициловой кислоты (5-ASA), соединенной с сульфапиридином через двойную связь (N=N), восстанавливается до отдельно существующей 5-ASA [24]. При этом преимущественно источником азоредуктаз являются *E. faecalis*, *Bacteroides* sp., *Lactobacillus* sp. и др. [18]. Что же касается L-ДОФА, то недавние исследования [15, 21] показали, что кишечные бактерии *E. faecalis* и *E. lenta* снижают биодоступность L-ДОФА в несколько раз.

Микробный путь метаболизма леводопы

Анализ базы данных National Institutes of Health Human Microbiome Project (HMP, США) позволил идентифицировать ген тирозиндекарбоксилазы (тирДК) у 50 штаммов *Enterococcus* (в основном *E. faecium* и *E. faecalis*) и нескольких видов *Lactobacillus* и *Staphylococcus* [19, 30]. S. P. van Kessel, et al. [15] для исключения влияния других бактерий, которые могут также метаболизировать L-ДОФА, протестировали бактериальные штаммы, продуцирующие PLP (pyridoxal-5'-phosphate)-зависимые ДК [27]. Оказалось, что ни один из протестированных штаммов не был способен декарбоксилировать дофамин из L-ДОФА.

Ранее было показано, что в кишечнике метаболизируемый дофамин из L-ДОФА превращается в *m*-тирамин [17], а при значениях pH 2,1 – 1,8 желудочного сока уровень *m*-тирамина значительно увеличивался [19]. Полагают, что повышение уровня тирамина является механизмом адаптации и устойчивости *E. faecalis* в условиях повышенной кислотности. Выработка тирамина необходима для адаптации *E. faecalis* к кислой среде, такой как кисломолочные продукты, и при прохождении через ЖКТ, путем поддержания цитозольного pH самих бактерий. Возможно именно поэтому *E. faecalis* и является доминирующим энтерококком в ЖКТ человека [19]. Можно предположить, что снижение pH в желудке может повлиять на биодоступность L-ДОФА у пациентов с БП. Поэтому необходимо либо повышать дозу L-ДОФА, либо альтернативно снижать кислотность в ЖКТ. M. V. Rekdal, et al. [21], при помощи профилирования генов, экспрессия которых увеличивалась у *E. lenta* в ответ на дофамин, показали, что декарбоксилирование дофамина в *m*-тирамин осуществляется под действием Ddh (dopamine-dehydroxylating enzyme) (рисунок).

Карбидопа является ингибитором L-ДОФА-ДК, которая превращает L-ДОФА в дофамин [20]. S. P. van Kessel, et al. [15] в эксперименте показали, что микробная тирДК оказывает аналогичное ингибирующее влияние на метаболизм дофамина. При этом возникает один вопрос: ингибирует ли карбидопа микробную тирДК, экспрессируемую *E. faecalis*? Было решено [15] протестировать несколько ингибиторов L-ДОФА-ДК (карбидопа, бензеразид и метилдопа). Установлено, что избирательность карбидопа в $(1,4 - 1,9) \cdot 10^4$ раз выше к L-ДОФА-ДК, чем к бактериальной тирДК. Значительной активности других ингибиторов ДК (бензеразид и метилдопа) по отношению к тирДК (*E. faecalis* и *E. faecium*) также не наблюдалось. Эти данные позволяют предположить, что карбидопа не эффективна по отношению к микробной тирДК у пациентов с БП. В экспериментах M. Rekdal, et al. карбидопа также не проявляла активности в отношении микробной тирДК [21].

Известно, что некоторые побочные эффекты (тошнота, рвота, сердечная аритмия и артериальная гипотензия) [26] обусловлены увеличением концентрации дофамина в кишечнике при назначении L-ДОФА в высоких дозах. Для снижения побочных эффектов и повышения биодоступности L-ДОФА M. Rekdal, et al. [21] в исследованиях на мышах использовали α -флуорометилтирозин (α -fluoromethyltyrosine, AFMT) для селективного ингибирования L-тирДК, которую продуцировали *E. faecalis* (рисунок). Результаты продемонстрировали значительное увеличение концентрации L-ДОФА в плазме крови мышей, по сравнению с контрольной группой, которым одновременно с L-ДОФА вводили карбидопа. Токсических эффектов AFMT не наблюдали.

S. P. van Kessel, et al. и M. Rekdal, et al. полагают, что деградацию L-ДОФА можно “предсказать” на основании данных об экспрессии гена тирДК *E. faecalis*, а также численности данного микроорганизма в кишечнике человека. При анализе кала пациентов с БП, которые получали леводопу/карбидопа (доза леводопы от 300 до 1100 мг в сутки), обнаружена положительная корреляционная зависимость между относительной распространенностью бактериального гена тирДК и дозой леводопы/карбидопы ($r = 0,66$, $R^2 = 0,44$, значение $p = 0,037$), необходимой для получения клинического эффекта [15]. Однако данные исследования не позволяют количественно оценить экспрессию гена тирДК микробиотой в проксимальном отделе кишечника, ведь именно в этом отделе кишечника происходит всасывание L-ДОФА [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних лет позволяют по-новому взглянуть на роль кишечной микробиоты в метаболизме леводопы, которая является основным препаратом при лечении болезни Паркинсона. Необходимы дополнительные исследования для внедрения новых лекарственных средств, повышающих биодоступность леводопы. Одним из направлений поиска может быть разработка ингибиторов бактериальных ферментов, метаболизирующих леводопу.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. Abbott, *Nature*, **466**, S6 – S7 (2000); doi: 10.1038 / 466S6a.
2. S. Abdollahi-Roodsaz, S. Abramson, J. Scher, *Nat. Rev. Rheumatol.*, **12**(8), 446 – 455 (2016); doi: 10.1038 / nrrheum.2016.68.
3. C. Arias, B. Murray, *Nat. Rev. Microbiol.*, **10**(4), 266 – 278 (2012); doi: 10.1038 / nrmicro2761.
4. A. Carlsson, M. Lindqvist, T. Magnusson, *Nature*, **180**(4596), 1200 (1957); doi: 10.1038 / 1801200a0.
5. G. S. Cho, F. Ritzmann, M. Eckstein, et al., *Front. Microbiol.*, **7**, 658 (2016); doi: 10.3389 / fmicb.2016.00658.
6. G. C. Cotzias, M. H. Woert van, L. M. Schiffer, *N. Engl. J. Med.*, **276**(7), 374 – 379 (1967); doi: 10.1056 / NEJM196702162760703.
7. A. H. Eggerth, *J. Bacteriol.*, **30**(3), 277 – 299 (1935).
8. R. M. Elias, S. Y. Khoo, J. Pupaibool, et al., *Case Rep. Med.*, **2012**, 718130 (2012); doi: 10.1155 / 2012 / 718130.
9. A. Flores-Mireles, J. Walker, M. Caparon, et al., *Nat. Rev. Microbiol.*, **13**(5), 269 – 284 (2015); doi: 10.1038 / nrmicro3432.
10. B. J. Gardiner, A. Y. Tai, D. Kotsanas, et al., *J. Clin. Microbiol.*, **53**(2), 626 – 635 (2015); doi: 10.1128 / JCM.02926 – 14.
11. J. A. Gilbert, B. Stephens, *Nat. Rev. Microbiol.*, **16**(11), 661 – 670 (2018); doi: 10.1038 / s41579-018-0065-5.
12. M. S. Gilmore, F. Lebreton, W. Schaik van, *Curr. Opin. Microbiol.*, **16**(1), 10 – 16 (2013); doi: 10.1016 / j.mib.2013.01.006.
13. H. J. Haiser, D. B. Gootenberg, K. Chatman, et al., *Science*, **341**(6143), 295 – 298 (2013); doi: 10.1126 / science.1235872.
14. B. Hoen, X. Duval, *N. Engl. J. Med.*, **368**(15), 1425 – 1433 (2013); doi: 10.1056 / NEJMcp1206782.
15. S. P. Kessel van, A. K. Frye, A. O. El-Gendy, et al., *Nat. Commun.*, **10**(1), 310 (2019); doi.org / 10.1038 / s41467-019-08294-y.

16. N. Koppel, V. M. Rekdal, E. P. Balskus, *Science*, **356**(6344), pii: eaag2770 (2017); doi: 10.1126 / science.aag2770.
17. R. G. Nichols, N. E. Hume, P. B. Smith, et al., *Chem. Res. Toxicol.*, **29**(12), 1987 – 1997 (2016); doi: 10.1021 / acs.chemrestox.6b00236.
18. M. A. Peppercorn, P. Goldman, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **181**(3), 555 – 562 (1972).
19. M. Perez, M. Calles-Enriquez, I. Nes, et al., *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **99**(8), 3547 – 3558 (2015); doi: 10.1007 / s00253-014-6301-7.
20. W. Poewe, K. Seppi, C. M. Tanner, et al., *Nat. Rev. Dis. Primers*, **3**, 17013 (2017); doi: 10.1038 / nrdp.2017.13.
21. V. M. Rekdal, E. N. Bess, J. E. Bisanz, et al., *Science*, **364**(6445), pii: eaau6323 (2019); doi: 10.1126 / science.aau6323.
22. M. L. Richard, H. Sokol, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, **16**(6), 331 – 345 (2019); doi: 10.1038 / s41575-019-0121-2.
23. J. Smolen, D. Aletaha, A. Barton, et al., *Nat. Rev. Dis. Primers*, **4**, 18001 (2018); doi: 10.1038 / nrdp.2018.1.
24. P. Spanogiannopoulos, E. Bess, R. Carmody, et al., *Nat. Rev. Microbiol.*, **14**(5), 273 – 287 (2016); doi: 10.1038 / nrmicro.2016.17.
25. A. Ugarte-Torres, M. R. Gillrie, T. P. Griener, et al., *Clin. Infect. Dis.*, **67**(2), 221 – 228 (2018); doi: 10.1093 / cid / ciy057.
26. A. C. Whitfield, B. T. Moore, R. N. Daniels, *ACS Chem. Neurosci.*, **5**(12), 1192 – 1197 (2014); doi: 10.1021 / cn5001759.
27. B. B. Williams, A. H. Benschoten van, P. Cimermancic, et al., *Cell. Host. Microbe*, **16**(4), 495 – 503 (2014); doi: 10.1016 / j.chom.2014.09.001.
28. D. Wong, F. Aoki, E. Rubinstein, *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.*, **25**(5), e85 – e86 (2014); doi: 10.1155 / 2014 / 802481.
29. P. C. Woo, S. K. Lau, J. L. Teng, et al., *Clin. Microbiol. Infect.*, **14**(11), 1075 – 1079 (2008); doi: 10.1111 / j.1469-0691.2008.02070.x.
30. H. Zhu, G. Xu, K. Zhang, et al., *Sci. Rep.*, **6**, 27779 (2016); doi.org / 10.1038 / srep27779.

Поступила 21.05.20

GUT MICROBIOME AND BIOAVAILABILITY OF LEVODOPA

Yu. N. Bykov*, N. A. Tetyushkin, L. A. Kokorina, E. Yu. Korshunova, and A. N. Kalyagin

Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation,
Krasnogo Vosstaniya, 1, Irkutsk, 664003 Russia

* e-mail: bykov1971@mail.ru

The bioavailability and conversion of levodopa into dopamine resulted from levodopa decarboxylation in the intestine are discussed. A number of recent studies revealed that intestinal microorganisms (*Enterococcus (E.) faecalis* and *Eggerthella (E.) lenta*) inactivate levodopa, thus reducing its bioavailability in the treatment of Parkinson's disease. The search for mechanisms capable of increasing the pharmacological effectiveness of the dopamine neurotransmitter, in particular, the development of the inhibitors of bacterial enzymes that metabolize levodopa is still a relevant goal of the study.

Keywords: levodopa; Parkinson's disease; gut microbiome; xenobiotic metabolism; carbidopa; dopamine; inhibitors of bacterial enzymes that metabolize levodopa.