

УДК 616.34-008.87-092:616.858:616.8]-07

DOI 10.20538/1682-0363-2016-5-113-125

Для цитирования: Петров В.А., Алифирова В.М., Салтыкова И.В., Жукова И.А., Жукова Н.Г., Дорофеева Ю.Б., Тяхт А.В., Алтухов И.А., Кострюкова Е.С., Титова М.А., Миронова Ю.С., Ижболдина О.П., Никитина М.А., Перевозчикова Т.В., Файт Е.А., Сазонов А.Э. Сравнительный анализ кишечной микробиоты при болезни Паркинсона и других неврологических заболеваниях. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (5): 113–125

Сравнительный анализ кишечной микробиоты при болезни Паркинсона и других неврологических заболеваниях

Петров В.А.¹, Алифирова В.М.¹, Салтыкова И.В.¹, Жукова И.А.¹, Жукова Н.Г.¹, Дорофеева Ю.Б.¹, Тяхт А.В.², Алтухов И.А.^{2,3}, Кострюкова Е.С.², Титова М.А.¹, Миронова Ю.С.¹, Ижболдина О.П.¹, Никитина М.А.¹, Перевозчикова Т.В.¹, Файт Е.А.¹, Сазонов А.Э.⁴

¹ Сибирский государственный медицинский университет
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства
Россия, 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

³ Московский физико-технический институт (государственный университет)
Россия, 141701, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., 9

⁴ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
Россия, 119991, г. Москва, Ленинские Горы, 1

РЕЗЮМЕ

В настоящее время большой интерес представляет роль микробиоты в патогенезе различных болезней, а также ее диагностический и терапевтический потенциал. Болезнь Паркинсона – нейродегенеративное заболевание, для которого было показано изменение состава кишечной микробиоты в сравнении со здоровым контролем.

Цель данного исследования – сравнительная характеристика кишечной микробиоты лиц с болезнью Паркинсона и другими неврологическими заболеваниями, включая идиопатическую семейную дистонию, эссенциальный тремор, рассеянный склероз, множественную системную атрофию для определения микробиотического ландшафта, характерного именно для болезни Паркинсона.

Материал и методы. В исследование были включены 93 пациента с диагнозом болезни Паркинсона и 33 пациента с иными неврологическими заболеваниями. Для каждого пациента проведено физикальное обследование и собраны образцы фекалий. Определение состава микробиоты проводилась секвенированием бактериальных генов 16S рРНК с последующим биоинформатическим и статистическим анализом.

Результаты. При сравнительном анализе состава микробиоты были найдены значимые различия. Микробиота кишечника лиц с болезнью Паркинсона характеризовалась увеличением содержания бактерий видов *Desulfovibrio piger*, *Lactobacillus mucosae*, *Yokenella regensburgei*, *Alistipes indistinctus*, *Oscillospira capillosus*, *Clostridium boltea*, *Soleaferrea massiliensis*, *Butyrivibrio virosa*, *Dorea massiliensis*, *Victivallis vadensis*. У лиц с другими неврологическими заболеваниями преобладали бактерии родов *Blautia*, *Intestinibacter*, *Coprococcus* и видов *Anoxybacterium fissicatena*, *Fusobacterium periodonticum*, *Gemmiger formicilis*, *Papillibacter cinnamivorans*, *Roseburia faecis*, *Lachnoclostridium indolis*, *Clostridium populeti*,

✉ Петров Вячеслав Алексеевич, e-mail: vyacheslav.a.petrov@mail.ru

Clostridium tertium, *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium desmolans*, *Eubacterium cylindroides*, *Clostridium clariflavum*, *Eubacterium eligens*, *Coprococcus eutactus*, *Intestinibacter bartlettii*.

Выводы. Микробиота кишечника при болезни Паркинсона отличается по таксономическому разнообразию и бактериальному составу от микробиоты пациентов с другими неврологическими заболеваниями, в том числе нейровоспалительными и нейродегенеративными.

Ключевые слова: кишечная микробиота, болезнь Паркинсона, неврологические заболевания, рассеянный склероз, секвенирование 16S рРНК.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время большой интерес представляет роль симбиотических микроорганизмов, населяющих кишечник человека, в этиологии и патогенезе различных болезней. Микробиота является сложноорганизованной динамической системой, активно вовлеченной в различные физиологические процессы, протекающие в организме. Она участвует в пищеварении, стимуляции и поддержании на должном функциональном уровне иммунной системы, синтезе витаминов, медиаторов и биологически активных веществ, таких как ацетат и бутират, а также в защите макроорганизма от колонизации несвойственной ему микрофлорой [1]. Согласно концепции «ось – кишечник – мозг», микробиота также способна вмешиваться в работу нервной системы как на локальном уровне, так и на системном, вплоть до влияния на когнитивные функции человека [2, 3]. Актуальным направлением является исследование микробиоты человека при заболеваниях нервной системы, в частности при нейродегенеративной патологии [4]. Болезнь Паркинсона является одним из самых частых нейродегенеративных заболеваний, уступая по распространенности лишь болезни Альцгеймера [5], и представляет собой значительную медико-социальную и экономическую проблему [6]. Благодаря развитым компенсаторным механизмам головного мозга, данное заболевание характеризуется длительным периодом бессимптомного течения, в результате чего к моменту клинического дебюта и началу лечения погибают до 90% дофаминергических нейронов, что в большинстве случаев оставляет возможность проведения лишь заместительной терапии. Учитывая это, большое значение приобретает поиск возможных патогенетических механизмов, лежащих в основе болезни Паркинсона, и биомаркеров, позволяющих проводить ее раннюю диагностику.

Ранее было показано, что кишечная микробиота пациентов с болезнью Паркинсона отличается

от микробиоты здоровых доноров по таксономическому составу. Отмечено, что изменение композиции микробиоты потенциально может быть использовано для диагностики [7, 8]. Однако на настоящий момент не известно, специфичны ли данные изменения для болезни Паркинсона, или же схожие нарушения в составе микробиоты наблюдаются и при других неврологических заболеваниях. Поиск микробиотического ландшафта, характерного именно для болезни Паркинсона, позволит уточнить как диагностический потенциал микробиоты, так и получить новую информацию о патогенезе данного заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 93 пациента с подтвержденным клиническим диагнозом болезни Паркинсона и 33 пациента с иными неврологическими заболеваниями. В группу иной неврологической патологии вошли: пять пациентов с диагнозом «идиопатическая семейная дистония», 10 пациентов с диагнозом «эссенциальный тремор», 15 пациентов с диагнозом «рассеянный склероз» и по одному пациенту с диагнозами «множественная системная атрофия», «деменция с тельцами Леви» и «острый рассеянный энцефаломиелит». Для каждого пациента проведено физикальное и неврологическое обследование, собран анамнез жизни и получен биоматериал – образцы кала.

Выделение ДНК проводилось в соответствии с описанной методикой [9]. Подготовка библиотек и ампликонное секвенирование маркерного переменного участка V3–V4 бактериальных генов 16S рРНК проводилось на приборе MiSeq (Illumina, США) согласно стандартному протоколу производителя.

Фильтрация прочтений по качеству и их таксономическая классификация проведены с помощью программного обеспечения QIIME версии 1.9.1 [10]. Для более точного определения таксономической принадлежности прочтений применялся подход, включающий в себя использование

двух таксономических баз данных. На первом этапе командой `pick_rep_set.py` осуществлялся подбор референсного набора операционных таксономических единиц (ОТЕ) бактерий на основании сравнения полученных прочтений генов 16S рРНК с базой данных GreenGenes версии 13.5 [11]. На втором этапе командой `assign_taxonomy.py` с использованием алгоритма RDP проводилось определение таксономической принадлежности данных ОТЕ на основе специализированной базы данных кишечной микробиоты человека HITdb, которая содержит информацию о связи ОТЕ с ближайшими культивируемыми видами [12]. Такой подход позволил осуществить как более точную таксономическую классификацию микробиоты, так и сохранил возможность предсказания функциональной активности метагеномов больных.

Оценка α - и β -разнообразия проводилась с использованием программного обеспечения QIIME. Для оценки α -разнообразия (таксономического богатства сообществ кишечных бактерий) проводилось прореживание образцов до уровня образца с минимальным числом прочтений (3 400 прочтений/образец) с последующим подсчетом таксономических индексов разнообразия `chao1`, `Shannon`, `PD whole tree` и `observed OTUs` в исследуемых группах и сравнением индексов с использованием непараметрического t -теста Уэлча. Результат представлен в виде среднего значения M и стандартного отклонения m . Оценка β -разнообразия (меры попарных различий между сообществами кишечных бактерий) проводилась с использованием анализа главных координат (PCoA) при расчете метрики `weighted Unifrac` и нормализации данных с использованием алгоритма `CSS` [13]. Для определения достоверности попарного различия сообществ по составу микробиоты и вклада исследуемых заболеваний в данное различие использовался непараметрический дисперсионный анализ (функция `Adonis` пакета `vegan` языка R) и `MRPP` (Multi-response permutation procedure, процедура перестановки с анализом множественного отклика) с оценкой достоверности при 9 999 перестановках.

Для определения различий в таксономической композиции микробиоты микроорганизмы с низкой представленностью, присутствовавшие менее чем в 20 образцах, исключались, после чего проводилась нормализация данных с использованием алгоритма `CSS`. Затем полученные ОТЕ агрегировали на уровне родов и видов. Те ОТЕ, для которых в качестве видового наименования в базе HITdb было приведено название ближайше-

го культивируемого вида, считались бактериями данного вида. Определение статистических различий в представленности бактериальных таксонов и ОТЕ проводилось с использованием алгоритма `glm` пакета `stats` и алгоритма `fitZig` пакета `metagenomeSeq` языка R при учете влияния возраста на состав кишечной микробиоты. Для учета влияния возраста на состав флоры к статистическим моделям `glm` и `fitZig` наряду с переменной «статус по заболеванию» добавлялась ковариата «возраст». Различия в представленности бактерий считались достоверными и не зависящими от возраста пациента, если ковариата «возраст» не включалась статистически достоверно в модель для данной бактерии ($p \geq 0,05$). При достоверном включении в модель переменной «статус по заболеванию» для данной бактерии ($p < 0,05$). Поправка на множественные сравнения проводилась по методу Бенджамини – Хохберга, различия считались достоверными при значении $p < 0,05$ после применения поправки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста пациентов с болезнью Паркинсона, включенных в исследование, составила 69 [64; 76] лет, лиц с иной неврологической патологией – 58 [38; 66] лет. Ввиду статистически достоверных различий в возрасте между группами больных ($W = 2407$; $p < 0,001$) проведена оценка вклада возраста в варибельность микробиоты при помощи непараметрического дисперсионного анализа при 9 999 перестановках. Отмечено, что возраст вносит вклад в варибельность состава кишечной флоры ($R^2 = 0,02$; $p = 0,01$), поэтому при проведении статистических расчетов учитывалось влияние возраста.

Общее количество классифицированных ОТЕ составило 6 688 441, среднее значение прочтений на образец $53\,083 \pm 26\,364$ (минимальное 3 420 и максимальное 162 191 прочтений/образец) до применения фильтрации низко представленных ОТЕ бактерий. Преобладающие рода микроорганизмов (в сумме 90% от состава метагенома) указаны на рис. 1. Наиболее часто встречающимися родами в микробиоте кишечника при болезни Паркинсона являются *Faecalibacterium* ($8,09 \pm 4,32\%$), *Eubacterium* ($7,28 \pm 1,79\%$), *Bacteroides* ($6,75 \pm 3,27\%$), *Clostridium* ($6,72 \pm 2,80\%$), *Blautia* ($6,33 \pm 3,82\%$) и *Oscillibacter* ($6,15 \pm 2,85\%$). У лиц с диагнозом «идиопатическая семейная дистония» наиболее распространены рода *Faecalibacterium* ($12,68 \pm 3,34\%$), *Blautia* ($7,49 \pm 3,62\%$), *Eubacterium* ($7,06 \pm 1,34\%$), *Bacteroides* ($6,21 \pm 2,25\%$) и *Prevotella* ($5,96 \pm 3,20\%$). Микробиота

пациентов с эссенциальным тремором характеризуется большим количеством бактерий родов *Faecalibacterium* ($10,20 \pm 6,60\%$), *Blautia* ($9,94 \pm 4,89\%$), *Clostridium* ($8,29 \pm 1,66\%$), *Eubacterium* ($7,94 \pm 1,61\%$) и *Bacteroides* ($5,83 \pm 2,58\%$). При рассеянном склерозе отмечается наиболее выраженная представленность *Faecalibacterium* ($12,21 \pm 2,37\%$), *Blautia* ($11,99 \pm 2,97\%$), *Clostridium* ($7,59 \pm 1,62\%$) и *Eubacterium* ($7,56 \pm 0,70\%$).

При оценке α -разнообразия микробиоты кишечника при болезни Паркинсона в сравнении с лицами с другими неврологическими заболеваниями выявлены статистически достоверные

различия в таксономическом богатстве сообществ. По результатам оценки метрики α -разнообразия PD whole tree, учитывающей не только число различных ОТЕ, но и их таксономическое положение, установлено, что таксономическое разнообразие кишечной микробиоты в группе с другими неврологическими заболеваниями ниже в сравнении с группой пациентов с болезнью Паркинсона ($29,61 \pm 2,80$ и $31,32 \pm 4,23$ соответственно; $p = 0,03$, рис. 2) при отсутствии статистически значимых различий по таксономическому разнообразию, рассчитанному с использованием других индексов (табл. 1).

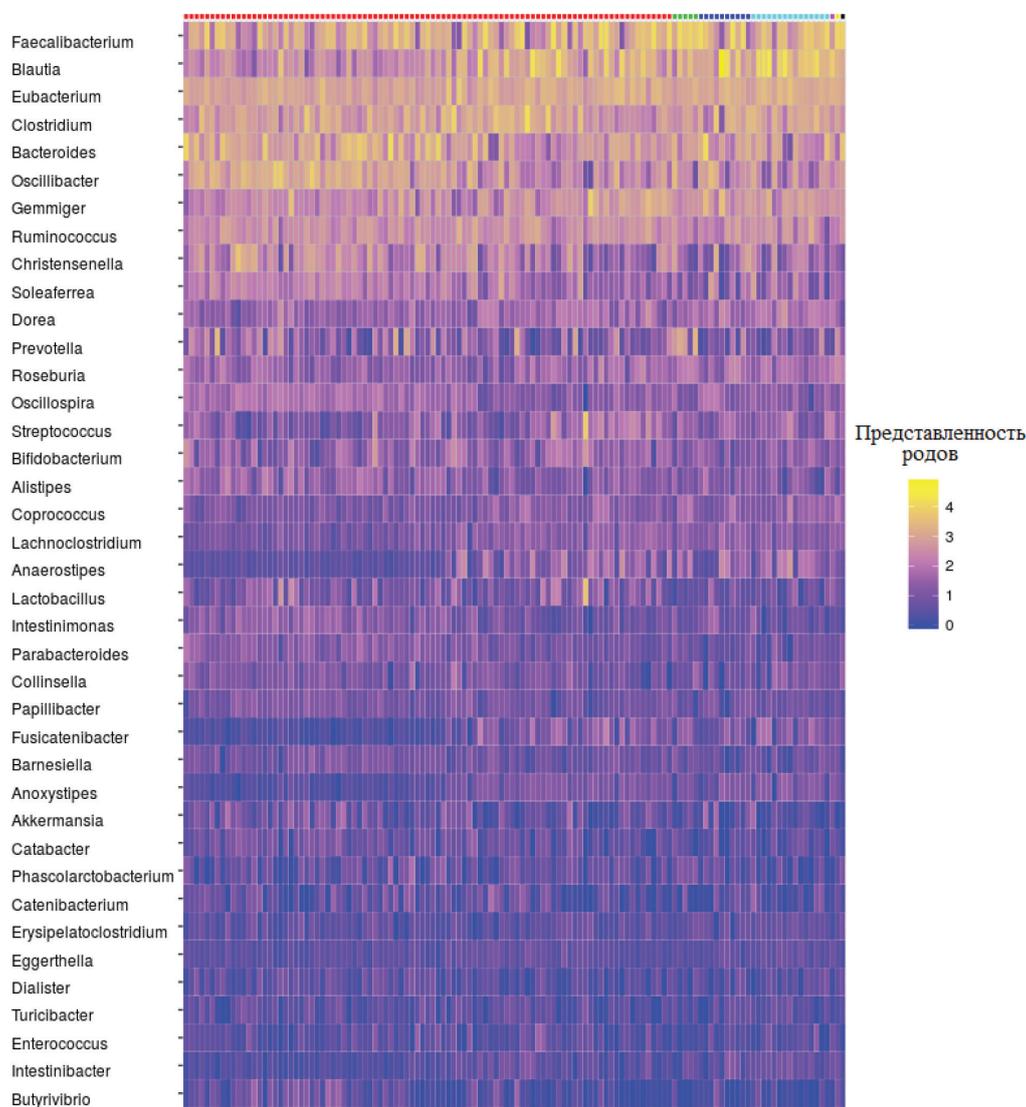


Рис. 1. Тепловая карта представленности бактериальных родов в микробиоте кишечника лиц с болезнью Паркинсона и другими неврологическими заболеваниями. Приведены бактериальные рода, составляющие 90% от состава микробиоты. Синий цвет соответствует низкой представленности рода, желтый цвет – высокой. Красными квадратами в верхней части карты обозначены пациенты с болезнью Паркинсона, зелеными – лица с диагнозом «идиопатическая семейная дистония», синими – пациенты с диагнозом «эссенциальный тремор», голубыми – лица с диагнозом «рассеянный склероз», малиновым – пациент с диагнозом «множественная системная атрофия», желтым – пациент с диагнозом «острый рассеянный энцефаломиелит», черным – пациент с деменцией с тельцами Леви. Данные приведены в логарифмированном по основанию второму виде

Таблица 1

Значение индексов α -разнообразия микробиоты кишечника лиц с болезнью Паркинсона и другими неврологическими заболеваниями

Таксономический индекс	Болезнь Паркинсона	Другие неврологические заболевания	t-критерий	p
Chao1	798,65 ± 127,53	824,30 ± 81,03	1,07	0,27
PD whole tree	31,32 ± 4,23	29,61 ± 2,80	2,15	0,03
Observed OTUs	386,54 ± 36,17	386,87 ± 55,50	-0,03	0,97
Индекс Шеннона	6,18 ± 0,37	6,18 ± 0,53	-0,82	0,44
Индекс Симпсона	0,96 ± 0,03	0,96 ± 0,02	-0,01	1

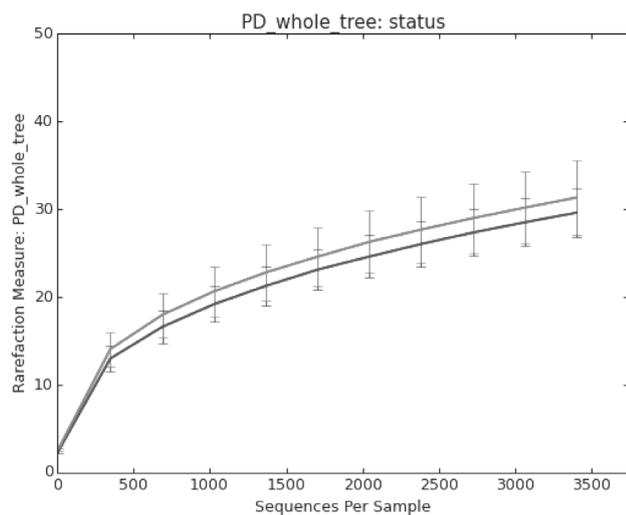
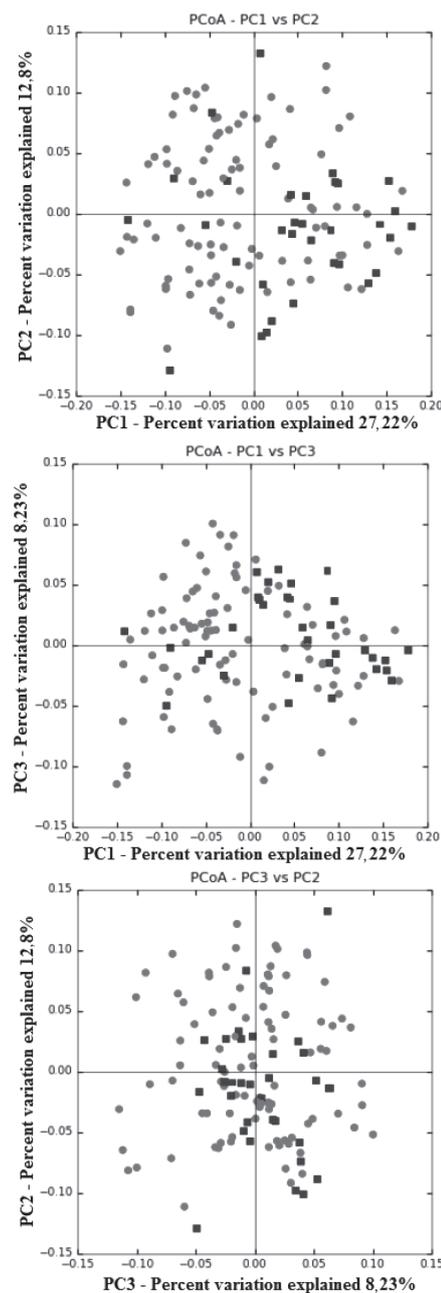


Рис. 2. Кривые α -разнообразия, рассчитанного по индексу PD whole tree, для микробиоты кишечника лиц с болезнью Паркинсона (красный цвет) и другими неврологическими заболеваниями (синий цвет). «Усы» на графике обозначают величину стандартного отклонения. Значения α -разнообразия рассчитаны на 10 точках при различной глубине прореживания

В ходе оценки β -разнообразия, проведенной методом MRPP и непараметрическим дисперсионным анализом, установлены попарные различия в составе микробиоты между образцами пациентов с болезнью Паркинсона и другими неврологическими заболеваниями, однако вклад заболевания в состав микробиоты оказался не слишком большим (Adonis: $R^2 = 0,04$, $p = 0,001$; MRPP: $\Delta 0,212$ и $0,197$ соответственно, $\Lambda = 0,020$, $p = 0,001$) (рис. 3).

При оценке представленности бактериальных таксонов на уровне рода обнаружено снижение содержания бактерий *Blautia* ($p = 0,034$), *Intestinibacter* ($p = 0,009$) и *Coprococcus* ($p = 0,006$) в микробиоте кишечника пациентов с болезнью Паркинсона (рис. 4). На уровне видов наблюдалась схожая тенденция — снижение представленности бактерий *Intestinibacter bartlettii* ($p = 0,020$) у лиц с болезнью Паркинсона по сравнению с пациентами с другими неврологическими заболеваниями.



Adonis: $R^2 = 0,04$, $p = 0,001$; MRPP: $\Lambda = 0,020$, $p = 0,001$

Рис. 3. Графики главных координат микробиоты кишечника лиц с болезнью Паркинсона (красные круги) и другими неврологическими заболеваниями (синие квадраты). Приведены графики трех первых координат, в сумме объясняющие 48,25% вариальности

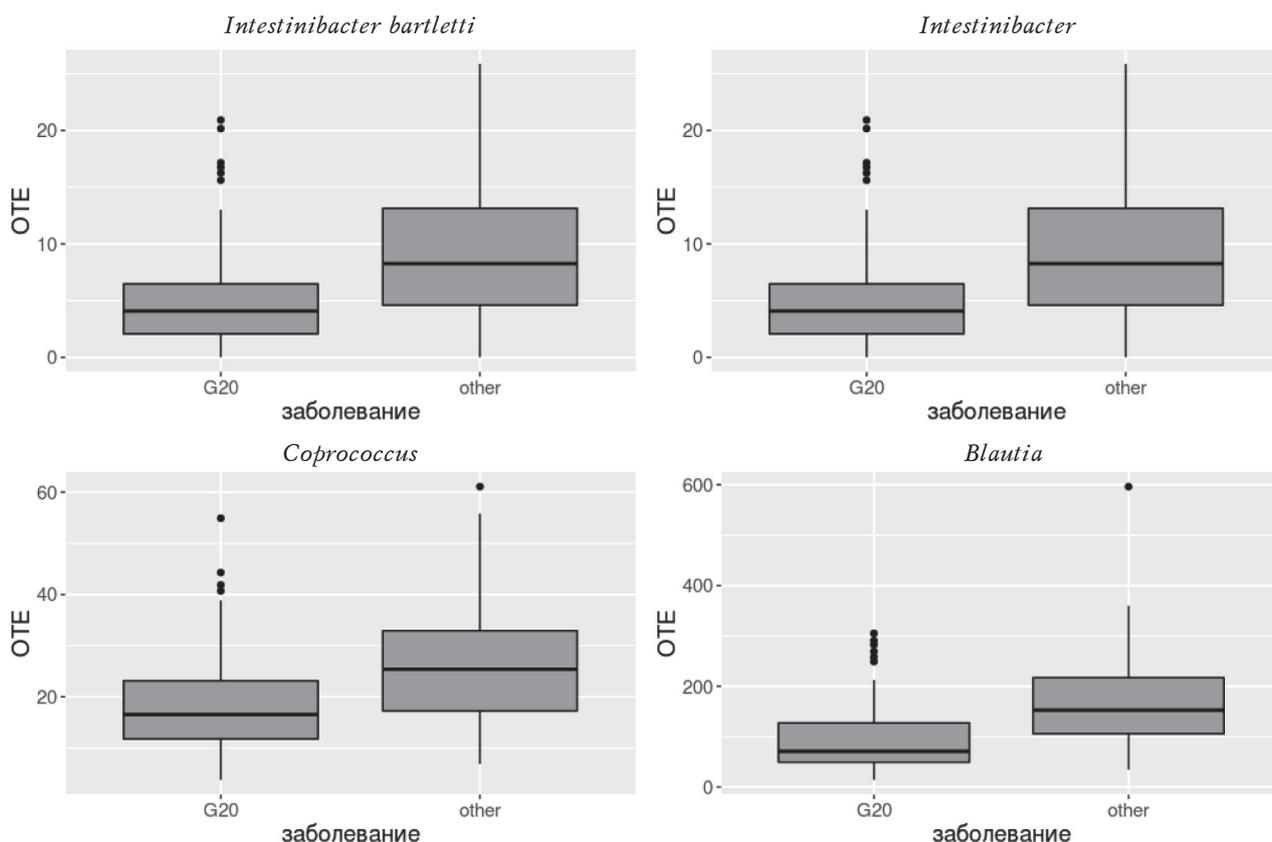


Рис. 4. Содержание бактерий в микробиоте лиц с болезнью Паркинсона (G20) и другими неврологическими заболеваниями (other)

Исследование особенностей состава кишечной микробиоты с помощью пакета metagenome Seq показало, что наличие болезни Паркинсона ассоциировано с повышением содержания ОТЕ бактерий видов: *Desulfovibrio piger*, *Lactobacillus mucosae*, *Yokenella regensburgei*, *Alistipes indistinctus*, *Oscillospira capillosus*, *Clostridium bol-*

tea, *Soleaferrea massiliensis*, *Butyricimonas virosa*, *Dorea massiliensis*, *Victivallis vadensis*, *Tyzzereella [Clostridium] lactatifermentans* и рода *Cellulosilyticum*. При этом ОТЕ вида *Victivallis vadensis* и рода *Cellulosilyticum* присутствовали только в группе пациентов с болезнью Паркинсона (табл. 2).

Таблица 2

Различия в представленности ОТЕ бактерий в микробиоте кишечника лиц с болезнью Паркинсона и другими неврологическими заболеваниями

Название ОТЕ	Структурное сходство с референсом, %	Кол-во образцов в группе G20	Кол-во образцов в группе other	Кол-во прочтений в группе G20	Кол-во прочтений в группе other	LogFC	p
<i>Desulfovibrio piger</i>	100	29	1	2932	8	-2,719	0,020
<i>Lactobacillus mucosae</i>	100	56	13	17501	489	-2,327	0,049
<i>Yokenella regensburgei</i> JN175339	93,8	45	13	2924	157	-2,183	0,017
<i>Alistipes indistinctus</i> AB600999	96	30	7	1026	52	-2,055	0,017
<i>Cellulosilyticum</i>	100	15	0	372	0	-1,875	0,014
<i>Christensenella minuta</i> AB490809	84,1	44	12	1721	101	-1,613	0,048
<i>Oscillospira[Pseudoflavonifractor] capillosus</i> AY136666	91,2	53	13	1622	375	-1,587	0,048
<i>Clostridium boltea</i> AJ508452	90,7	32	4	619	31	-1,459	0,048
<i>Soleaferrea massiliensis</i> JX101688	88,9	27	7	380	33	-1,420	0,036
<i>Butyricimonas virosa</i>	100	48	7	588	109	-1,417	0,049

Название ОТЕ	Структурное сходство с референсом, %	Кол-во образцов в группе G20	Кол-во образцов в группе other	Кол-во прочтений в группе G20	Кол-во прочтений в группе other	LogFC	<i>p</i>
<i>Tyzzerella lactatifermentans</i>	100	18	1	296	7	-1,390	0,049
<i>Dorea massiliensis</i> JX101687	93,9	29	6	234	11	-1,160	0,036
<i>Victivallis vadensis</i> AY049713	94	15	0	68	0	-1,038	0,014
<i>Anoxystipes fissicatena</i> NR 104800.1	94,9	23	17	48	49	0,777	0,014
<i>Fusobacterium periodonticum</i> AB910749	96,5	7	9	49	25	0,777	0,049
<i>Gemmiger formicilis</i> GU562446	92,7	20	12	55	34	0,787	0,014
<i>Papillibacter cinnamivorans</i> AF167711	89,7	58	18	181	112	0,810	0,014
<i>Alistipes senegalensis</i> JF824804	96	10	7	20	18	0,948	0,004
<i>Roseburia faecis</i>	100	35	21	140	119	1,034	0,014
<i>Lachnospirillum indolis</i>	100	9	9	10	44	1,085	0,001
<i>Blautia</i>	100	92	33	95742	69333	1,101	0,014
<i>Coprococcus</i>	100	86	32	2484	1652	1,374	0,021
<i>Clostridium populeti</i> X71853	90,5	59	27	951	577	1,435	0,022
<i>Peptostreptococcaceae</i>	100	83	29	4451	2444	1,436	0,049
<i>Clostridium tertium</i> JX267105	95,7	37	23	373	324	1,510	0,009
<i>Roseburia intestinalis</i>	100	57	28	1652	1517	1,552	0,042
<i>Eubacterium desmolans</i> EUBRRDO	94,2	80	32	4144	3175	1,577	0,041
<i>Christensenella minuta</i> AB490809	84,9	57	19	1075	593	1,581	0,014
<i>Eubacterium cylindroides</i> AB018186	79,3	10	6	241	700	1,665	0,047
<i>Anoxystipes fissicatena</i> NR 104800.1	92,3	46	21	399	462	1,691	0,004
<i>Clostridium clariflavum</i> NR 102987.1	83,7	13	6	571	201	1,778	0,036
<i>Phascolarctobacterium faecium</i> X72867	93,9	10	4	326	281	1,816	0,014
<i>Erysipelatoclostridium ramosum</i>	100	28	14	358	727	1,892	0,017
<i>Anaerostipes</i>	100	92	33	35096	25719	1,940	0,049
<i>Fusicatenibacter</i>	100	88	32	15808	10019	2,048	0,048
<i>Eubacterium eligens</i>	100	55	21	7624	2783	2,318	0,030
<i>Coprococcus eutactus</i>	100	45	17	2665	2798	2,418	0,009
<i>Intestinibacter bartlettii</i>	100	88	32	12953	12440	2,499	0,009
<i>Anoxystipes fissicatena</i> NR 104800.1	92	50	24	2770	2019	2,755	0,001

П р и м е ч а н и е. Структурное сходство с референсом – доля структурного сходства найденной ОТЕ с эталонной в базе данных HITdb; кол-во образцов в группе G20 – количество пациентов с болезнью Паркинсона, имеющих данную ОТЕ в составе кишечной микробиоты; кол-во образцов в группе other – количество пациентов с другими неврологическими заболеваниями, имеющих данную ОТЕ в составе кишечной микробиоты; кол-во прочтений в группе G20 – количество прочтений данной ОТЕ в группе пациентов с болезнью Паркинсона; кол-во прочтений в группе other – количество прочтений данной ОТЕ в группе пациентов с другими неврологическими заболеваниями; LogFC – кратность различия в представленности ОТЕ; отрицательные значения свидетельствуют о более выраженном содержании данной ОТЕ у лиц с болезнью Паркинсона, положительные значения свидетельствуют о более выраженном содержании данной ОТЕ у пациентов с другими неврологическими заболеваниями; *p* приведены с поправкой на множественное сравнение по Бенджамини – Хохбергу.

В свою очередь, наличие других неврологических заболеваний ассоциировано с повышением представленности ОТЕ бактерий видов: *Anoxystipes fissicatena*, *Fusobacterium periodonticum*, *Gemmiger formicilis*, *Papillibacter cinnamivorans*, *Alistipes senegalensis*, *Roseburia faecis*, *Lachnospirillum indolis*, *Clostridium populeti*, *Clostridium tertium*, *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium desmolans*, *Eubacterium cylindroides*, *Clostridium clariflavum*, *Phascolarctobacterium faecium*, *Erysipelatoclostridium ramosum*, *Eubacterium eligens*, *Coprococcus eutactus*, *Intestinibacter bartlettii*, родов *Blautia*, *Coprococcus*, *Anaerostipes*, и *Fusicatenibacter*, а также семейства *Peptostreptococcaceae* (см. табл. 2).

Также обнаружены различия в содержании ОТЕ, ассоциированных с бактерией *Christensenella minuta*. В группе пациентов с болезнью Паркинсона более представлена ОТЕ, имеющая 84,1% сходства, а в группе пациентов с другими неврологическими заболеваниями более встречаемой оказалась ОТЕ с 84,9% сходства по нуклеотидному составу с фрагментом V3–V4 гена 16S рРНК данного микроорганизма. Биологическая трактовка такого наблюдения затруднительна.

ОБСУЖДЕНИЕ

Кишечная микробиота пациентов с болезнью Паркинсона отличается в среднем более богатым

таксономическим составом, чем микробиота при других неврологических заболеваниях. Богатство таксономического состава – одна из важнейших характеристик любого биома, причем снижение разнообразия микробиоты какого-либо из органов живого организма обычно свидетельствует о наличии в нем выраженного патологического процесса, чаще всего – воспаления [14, 15]. Снижение разнообразия кишечной микробиоты достаточно часто наблюдается не только при воспалительных заболеваниях кишечника, но и в случае ожирения, а также у людей, придерживающихся «западной» диеты, богатой жирами и легкоусвояемыми сахарами [16]. Высокий уровень таксономического разнообразия делает микробиоту устойчивой к изменениям в составе, в частности к колонизации патогенами, а снижение разнообразия увеличивает вероятность развития дисбиоза и еще большего усугубления дисбаланса микрофлоры [16].

В кишечной микробиоте пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с микробиотой при других неврологических заболеваниях наблюдалось снижение содержания родов и видов бактерий, относящихся к микроорганизмам с пробиотическими свойствами, а также продуцентам бутирата. Так, представители рода эубактерий *Eubacterium cylindroides*, *Eubacterium desmolans* и *Eubacterium eligens*, сниженные в микробиоте пациентов с болезнью Паркинсона, относятся к нормофлоре, населяющей организм человека. Известно, что *Eubacterium cylindroides* является важным источником бутирата – одного из важнейших противовоспалительных факторов, продуцируемых симбиотическими бактериями кишечника [17]. К продуцентам бутирата, предположительно оказывающим пробиотическое влияние, относят также бактерии родов *Anaerostipes*, *Fusicatenibacter*, *Roseburia*, *Blautia*, *Coprococcus* и видов *Clostridium populeti*, *Roseburia faecis* и *Roseburia intestinalis*, повышенные в группе пациентов с другими неврологическими заболеваниями [18–20]. Снижение представленности бактерий *Roseburia*, *Blautia* и *Coprococcus* в кишечной микробиоте при болезни Паркинсона отмечалось также при сравнении со здоровыми людьми в исследовании, проведенном на американской популяции [8].

С другой стороны, у пациентов с болезнью Паркинсона также отмечается повышение содержания некоторых бактерий с пробиотическими свойствами относительно микробиоты пациентов с другими неврологическими заболеваниями. *Lactobacillus mucosae* и *Butyricimonas virosa* яв-

ляются важными компонентами здоровой микробиоты и оказывают противовоспалительный и трофический эффект на эпителий кишечника [21, 22]. Для бактерий рода *Butyricimonas* показано снижение представленности в кишечной микробиоте при рассеянном склерозе, больные данной патологией составляют практически половину от группы сравнения [23]. Однако наряду с повышением представленности некоторых пробиотических бактерий в микробиоте пациентов с болезнью Паркинсона преобладают и условно патогенные бактерии: *Desulfovibrio piger* (вид ассоциирован с воспалительными заболеваниями кишечника), и оппортунистический патоген *Yokenella regensburgei* [24]. В настоящее время нейровоспаление рассматривается как этиологический фактор болезни Паркинсона [25]. Преобладание микроорганизмов с провоспалительными свойствами при снижении содержания противовоспалительных бактерий в микрофлоре лиц с болезнью Паркинсона отмечается и при сравнении этих пациентов со здоровыми людьми [8], что может служить важным признаком роли нейровоспаления в развитии данного заболевания.

Достаточно интересным является снижение представленности в микробиоте пациентов с болезнью Паркинсона бактерий *Lachnoclostridium indolis* и *Intestinibacter bartlettii*, участвующих в метаболизме аминокислот, в частности триптофана. Бактерии вида *Intestinibacter bartlettii* (ранее причисляемые к роду клостридий [26]) участвуют в метаболизме белков, получаемых с растительной пищей, а именно в переработке ароматических аминокислот до фенилуксусной, 4-гидроксифенилуксусной и, наиболее активно, β-индолилуксусной кислоты – вещества группы ауксинов, растительных гормонов [27]. Сама β-индолилуксусная кислота оказывает туморогенный эффект из-за повреждения ДНК клеток [28, 29]. Одно из производных β-индолилуксусной кислоты, митохондриевая кислота, оказывает защитное воздействие на фибробласты, полученные от больных с нейродегенеративной патологией, вероятнее всего благодаря олигомеризации АТФ-синтазы и последующей продукции большего количества АТФ [30]. Поражение митохондрий является одним из вероятных патогенетических механизмов, приводящих к развитию болезни Паркинсона. Снижение представленности данных бактерий у лиц с болезнью Паркинсона может указывать на большую подверженность митохондрий таких пациентов различного рода поражениям, потенциально способствующим развитию болезни Паркинсона.

Наряду с нейровоспалением, изменение работы нервной системы, в частности на уровне синапсов, рассматривается как один из общих этиологических факторов нейродегенеративных и нейроонтогенетических заболеваний [31]. В этой связи достаточно актуально повышение содержания *Clostridium bolteae* в микробиоте кишечника при болезни Паркинсона, поскольку для данных бактерий показана ассоциация с аутизмом [32]. Кроме того, в микробиоте кишечника пациентов с болезнью Паркинсона отмечается повышение представленности бактерий, способных оказывать влияние на работу нейронов. Так *Lactobacillus mucosae*, содержание которой в микробиоте кишечника повышается как в сравнении с другими неврологическими заболеваниями, так и при сравнении с группой здорового контроля на финской популяции [7], способна влиять на секрецию α -синуклеина через взаимодействия с нейронами кишечника [33, 34]. Кроме того, одно из производных β -индолуксусной кислоты, выделяемой ранее упоминавшийся *Intestinibacter bartlettii*, – 5-гидроксииндолуксусная кислота – является метаболитом серотонина и способно оказывать влияние на работу нервной системы, в частности понижать болевой порог [35].

Также выявлено изменение представленности бактерий, связанных с потерей и набором веса. Так, у пациентов с болезнью Паркинсона отмечается повышение содержания бактерий *Dorea massiliensis* и *Soleaferrea massiliensis*, которые выделены из фекалий пациента с анорексией [36], а также *Oscillospira [Pseudoflavonifractor] capillosus*, ассоциированных с низким уровнем индекса массы тела у людей [37]. Тогда как у лиц с другими неврологическими заболеваниями повышается содержание провоцирующей набор массы тела бактерии *Erysipelatoclostridium ramosum* [38]. Известно, что изменения в составе микробиоты кишечника могут провоцировать изменение веса организма-хозяина [39]. Одним из проявлений болезни Паркинсона является потеря веса пациентом [40], что может быть связано в том числе и с изменением состава микробиоты кишечника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что микробиота кишечника при болезни Паркинсона достоверно отличается по таксономическому разнообразию и бактериальному составу от микробиоты пациентов с другими неврологическими заболеваниями, в том числе нейровоспалительными и нейродегенеративными.

Микробиотический ландшафт кишечника при болезни Паркинсона имеет ряд особенностей, характерных для больных с данной патологией в сравнении с пациентами, страдающими от других неврологических заболеваний.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта ФЦП №14.604.21.0150 «Выявление биомаркеров микробиотического сообщества кишечника для ранней, доклинической диагностики болезни Паркинсона» (уникальный идентификатор соглашения RFMEFI60414X0150).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

План и проведение научно-исследовательской работы полностью соответствовали принципам Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP) и Хельсинской декларации (включая поправки). Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом СибГМУ (заключение № 3669 от 22 декабря 2014 г.). Письменное информированное согласие получали от всех пациентов или от их близких родственников и лиц, официально признанных ответственными за пациентов на момент проведения исследования. Пациенты и их родственники были информированы о характере исследования, его цели и возможных осложнениях, а также могли в любое время в одностороннем порядке прервать исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Spasova D.S., Surh C.D. Blowing on embers: commensal microbiota and our immune system // *Front Immunol.* 2014; 5: 318.
2. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems // *Ann Gastroenterol.* 2015; 28 (2): 203–209.
3. Wang H.X., Wang Y.P. Gut Microbiota-brain Axis // *Clin. Med. J. (Engl).* 2016; 5th Oct., 129 (19): 2373–80. doi: 10.4103/0366-6999.190667.
4. Khan F., Oloketuyi S.F. A future perspective on neurodegenerative diseases: Nasopharyngeal and gut microbiota // *J. Appl Microbiol.* 2016; Oct., 14. doi: 10.1111/jam.13327.
5. Miller Diane B., O'Callaghan James P., Biomarkers of Parkinson's Disease (Pd): Present and Future // *Metabolism.* 2015; Mar., 64 (301): 40–46. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.030.

6. Maresova P., Klimova B., Novotny M., Kuca K. Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Expected Economic Impact on Europe-A Call for a Uniform European Strategy // *J. Alzheimers. Dis.* 2016; Oct., 4; 54 (3): 1123–1133.
7. Scheperjans F., Aho V., Pereira P.A., Koskinen K., Paulin L., Pekkonen E. et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype // *Mov Disord.* 2015; Mar., 30 (3): 350–358. doi: 10.1002/mds.26069.
8. Keshavarzian A., Green S.J., Engen P.A., Voigt R.M., Naqib A., Forsyth C.B., et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease // *Mov Disord.* 2015; Sep., 30 (10): 1351–1360. doi: 10.1002/mds.26307.
9. Egshatyan L., Kashtanova D., Popenko A., Tkacheva O., Tyakht A., Alexeev D. et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance // *Endocr. Connect.* 2016; Jan., 5 (1): 1–9. doi: 10.1530/EC-15-0094.
10. Caporaso J.G., Kuczynski J., Stombaugh J., Bittinger K., Bushman F.D., Costello E.K. et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data // *Nat. Methods.* 2010; May, 7 (5): 335–336. doi: 10.1038/nmeth.f.303.
11. DeSantis, T.Z., P. Hugenholtz, N. Larsen. Greengenes, a chimera-checked 16S rRNA gene database and workbench compatible with ARB // *Appl Environ Microbiol.* 2006; 72: 5069–5072.
12. Ritari J., Salojärvi J., Lahti L & de Vos WM. Improved taxonomic assignment of human intestinal 16S rRNA sequences by a dedicated reference database // *BMC Genomics.* 2015; Dec., 12, 16 (1): 1056. doi: 10.1186/s12864-015-2265-y
13. Paulson J.N., Stine O.C., Bravo H.C., Pop M. Differential abundance analysis for microbial marker-gene surveys // *Nat Methods.* 2013; Dec., 10 (12): 1200–1202. doi: 10.1038/nmeth.2658.
14. Giloteaux L., Goodrich J.K., Walters W.A., Levine S.M., Ley R.E., Hanson M.R. Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome // *Microbiome.* 2016; 4 (1): 1.
15. Wright E.K., Kamm M.A., Teo S.M., Inouye M., Wagner J., Kirkwood C.D. Recent advances in characterizing the gastrointestinal microbiome in Crohn's disease: a systematic review // *Inflamm Bowel Dis.* 2015; Jun., 21 (6): 1219–1228. doi: 10.1097/MIB.0000000000000382.
16. Lozupone C.A., Stombaugh J.I., Gordon J.I., Jansson J.K., Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota // *Nature.* 2012; Sep., 13, 489 (7415): 220–230. doi: 10.1038/nature11550
17. Jeraldo P., Hernandez A., Nielsen H.B., Chen X., White B.A., Goldenfeld N., Nelson H., Alhquist D., Boardman L., Chia N. Capturing One of the Human Gut Microbiome's Most Wanted: Reconstructing the Genome of a Novel Butyrate-Producing, Clostridial Scavenger from Metagenomic Sequence Data // *Front Microbiol.* 2016; May, 26 (7): 783. doi: 10.3389/fmicb.2016.00783.
18. Rivière A., Selak M., Lantin D., Leroy F., De Vuyst L. Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut // *Front Microbiol.* 2016; Jun, 28 (7): 979. doi: 10.3389/fmicb.2016.00979.
19. Takada T., Kurakawa T., Tsuji H., Nomoto K. Fusicatenibacter saccharivorans gen. nov., sp. nov., isolated from human faeces. // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2013; Oct., 63 (10): 3691–3696. doi: 10.1099/ijs.0.045823-0.
20. Sleat R., Mah R.A. Clostridium populeti sp. nov., a Cellulolytic Species from a Woody-Biomass Digester. // *International Journal of systematic bacteriology.* Apr. 1985; 35 (2): 160–163.
21. Kverka M., Zakostelska Z., Klimesova K., Sokol D., Hudcovic T., Hrnčir T., Rossmann P., Mrazek J., Kopečný J., Verdu E.F., Tlaskalova-Hogenova H. Oral administration of Parabacteroides distasonis antigens attenuates experimental murine colitis through modulation of immunity and microbiota composition // *Clin. Exp. Immunol.* 2011 Feb; 163 (2): 250–259. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04286.x.
22. Bui T.P., Ritari J., Boeren S., de Waard P., Plugge C.M., de Vos W.M. Production of butyrate from lysine and the Amadori product fructoselysine by a human gut commensal // *Nat. Commun.* 2015; Dec., 1, 6: 10062.
23. Jangi S. et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis // *Nat. Commun.* 7:12015. doi: 10.1038/ncomms12015 (2016).
24. Stock I., Sherwood K.J., Wiedemann B. Antimicrobial susceptibility patterns, beta-lactamases, and biochemical identification of Yokenella regensburgei strains. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2004; Jan., 48 (1): 5–15.
25. Hong H., Kim B.S., Im H.I. Pathophysiological role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. // *Int. Neurol.* 2016; May, 20 (1): 2–7. doi: 10.5213/inj.1632604.302.
26. Gerritsen J., Fuentes S., Grievink W., van Niftrik L., Tindall B.J., Timmerman H.M., Rijkers G.T., Smidt H. Characterization of *Romboutsia ilealis* gen. nov., sp. nov., isolated from the gastro-intestinal tract of a rat, and proposal for the reclassification of five closely related members of the genus *Clostridium* into the genera *Romboutsia* gen. nov., *Intestinibacter* gen. nov., *Terrisporobacter* gen. nov. and *Asaccharospora* gen. nov. // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2014; May, 64 (5): 1600–1616. doi: 10.1099/ijs.0.059543-0.
27. Russell W.R., Duncan S.H., Scobbie L., Duncan G., Cantlay L., Calder A.G., Anderson S.E., Flint H.J. Major phenylpropanoid-derived metabolites in the human gut can arise from microbial fermentation of protein // *Mol. Nutr. Food Res.* 2013; Mar., 57 (3): 523–535. doi: 10.1002/mnfr.201200594.
28. Salopek-Sondi B., Piljac-Zegarac J., Magnus V., Kopjar N. Free radical-scavenging activity and DNA damaging potential of auxins IAA and 2-methyl-IAA evaluated in human neutrophils by the alkaline comet assay // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2010; May–June, 24 (3): 165–173. doi: 10.1002/jbt.20323.

29. Dalmazzo L.F., Santana-Lemos B.A., Jbcomo R.H., Garcia A.B., Rego E.M., da Fonseca L.M., Falcro R.P. Antibody-targeted horseradish peroxidase associated with indole-3-acetic acid induces apoptosis in vitro in hematological malignancies // *Leuk. Res.* 2011; May, 35 (5): 657–662. doi: 10.1016/j.leukres.2010.11.025.
30. Suzuki T., Yamaguchi H., Kikusato M., Matsushashi T., Matsuo A., Sato T., Oba Y., Watanabe S., Minaki D., Saigusa D., Shimbo H., Mori N., Mishima E., Shima H., Akiyama Y., Takeuchi Y., Yuri A., Kikuchi K., Toyohara T., Suzuki C., Kohzaki M., Anzai J., Mano N., Kure S., Yanagisawa T., Tomioka Y., Toyomizu M., Ito S., Osaka H., Hayashi K., Abe T. Mitochonic acid 5 (MA-5), a derivative of the plant hormone indole-3-acetic acid, improves survival of fibroblasts from patients with mitochondrial diseases // *Toboku J. Exp. Med.* 2015; 236 (3): 225–232. doi: 10.1620/tjem.236.225.
31. Lepeta K., Lourenco M.V., Schweitzer B.C., Martino Adami P.V., Banerjee P., Catuara-Solarz S., de La Fuente Revenga M., Guillem A.M., Haidar M., Ijomone O.M., Nadorp B., Qi L., Perera N.D., Refsgaard L.K., Reid K.M., Sabbar M., Sahoo A., Schaefer N., Sheean R.K., Suska A., Verma R., Vicidomini C., Wright D., Zhang X.D., Seidenbecher C. Synaptopathies: synaptic dysfunction in neurological disorders – A review from students to students. // *J. Neurochem.* 2016; Sep., 138 (6): 785–805. doi: 10.1111/jnc.13713.
32. Pequegnat B., Sagermann M., Valliani M., Toh M., Chow H., Allen-Vercoe E., Monteiro M.A. A vaccine and diagnostic target for *Clostridium boltoniae*, an autism-associated bacterium. // *Vaccine.* 2013; Jun, 10; 31 (26): 2787–2790. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.04.018.
33. Kunze W.A., Mao Y.K., Wang B., Huizinga J.D., Ma X., Forsythe P., Bienenstock J. Lactobacillus reuteri enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening // *J. Cell. Mol. Med.* 2009; 13 (8B): 2261–2270.
34. Paillusson S., Clairembault T., Biraud M., Neunlist M., Derkinderen P. Activity-dependent secretion of alpha-synuclein by enteric neurons // *J. Neurochem.* 2013; 125: 512–517.
35. Chen Y., Palm F., Lesch K., Gerlach M., Moessner R., Sommer C. 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA), a main metabolite of serotonin, is responsible for complete Freund's adjuvant-induced thermal hyperalgesia in mice // *Mol Pain.* 2011; 7: 21.
36. Pfeleiderer A., Lagier J.C., Armougom F., Robert C., Viallettes B., Raoult D. C ulturomics identified 11 new bacterial species from a single anorexia nervosa stool sample. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; Nov., 32 (11): 1471–1481. doi: 10.1007/s10096-013-1900-2.
37. Goodrich J.K., Waters J.L., Poole A.C., Sutter J.L., Koren O., Blekhan R. et al. Human genetics shape the gut microbiome // *Cell.* 2014; Nov., 6, 159 (4): 789–799. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.053.
38. Woting A., Blaut M. The Intestinal Microbiota in Metabolic Disease // *Nutrients.* 2016; Apr., 6, 8 (4): 202. doi: 10.3390/nu8040202.
39. Wang L., Li P., Tang Z., Yan X., Feng B. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. // *Sci. Rep.* 2016; Sep., 16, 6: 33251. doi: 10.1038/srep33251.
40. Akbar U., He Y., Dai Y., Hack N., Malaty I., McFarland N.R. et al. Weight loss and impact on quality of life in Parkinson's disease // *PLoS One.* 2015; May, 4; 10 (5): e0124541. doi: 10.1371/journal.pone.0124541

Поступила в редакцию 08.11.2016

Утверждена к печати 01.12.2016

Петров Вячеслав Алексеевич, мл. науч. сотрудник ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск.

Алифорова Валентина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.

Салтыкова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, науч. сотрудник ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск.

Жукова Ирина Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.

Жукова Наталья Григорьевна, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.

Дорофеева Юлия Борисовна, мл. науч. сотрудник ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск.

Тягт Александр Викторович, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории биоинформатики, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства, г. Москва.

Алтухов Илья Алексеевич, лаборант-исследователь лаборатории биоинформатики, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства, г. Москва; аспирант, Московский физико-технический институт (государственный университет), г. Долгопрудный.

Кострюкова Елена Сергеевна, канд. биол. наук, зав. лабораторией постгеномных исследований в биологии, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства, г. Москва.

Титова Марина Андреевна, канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.

Миронова Юлия Сергеевна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.

Ижболдина Ольга Петровна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.

Никитина Мария Анатольевна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии, СибГМУ г. Томск.

Перевозчикова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, науч. сотрудник ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск.

Файт Елена Александровна, мл. науч. сотрудник ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск.

Сазонов Алексей Эдуардович, д-р мед. наук, зам. проректора Управления научной политики и организации научных исследований МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва.

✉ **Петров Вячеслав Алексеевич**, e-mail: vyacheslav.a.petrov@mail.ru

УДК 616.34-008.87-092:616.858:616.8]-07

DOI 10.20538/1682-0363-2016-5-113-125

For citation: Petrov V.A., Alifirova V.M., Saltykova I.V., Zhukova I.A., Zhukova N.G., Dorofeeva Yu.B., Tyakht A.V., Altukhov I.A., Kostryukova E.S., Titova M.A., Mironova Yu.S., Izboldina O.P., Nikitina M.A., Perevozchikova T.V., Fait E.A., Sazonov A.E. Comparison study of gut microbiota in case of Parkinson's disease and other neurological disorders. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (5): 113–125

Comparison study of gut microbiota in case of Parkinson's disease and other neurological disorders

Petrov V.A.¹, Alifirova V.M.¹, Saltykova I.V.¹, Zhukova I.A.¹, Zhukova N.G.¹, Dorofeeva Yu.B.¹, Tyakht A.V.², Altukhov I.A.^{2,3}, Kostryukova E.S.², Titova M.A.¹, Mironova Yu.S.¹, Izboldina O.P.¹, Nikitina M.A.¹, Perevozchikova T.V.¹, Fait E.A.¹, Sazonov A.E.⁴

¹ Siberian State Medical University

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Research Institute of Physico-Chemical Medicine of Russian Federal Medico-Biological Agency (RIPCM)

1a, Malaya Pirogovskaya Str., Moscow, 119992, Russian Federation

³ Moscow Institute of Physics and Technology (State University)

9, Institutskiy Per., Dolgoprudny, Moscow Region, 141701, Russian Federation

⁴ Lomonosov Moscow State University

1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

ABSTRACT

Currently the role of microbiota in diseases pathogenesis, its therapeutic and diagnostic potential are of the utmost interest for scientists and medical doctors. Parkinson's disease is neurodegenerative disorder for which microbiota's dysbiosis was previously shown.

The main goal of the study is to compare the colon microbiota composition in case of Parkinson's disease and other neurological pathologies, including idiopathic familial dystonia, essential tremor, multiple sclerosis, multiple system atrophy in order to determine the intestinal flora landscape specific to Parkinson's disease.

Material and methods. One hundred twenty-six patients, 93 with Parkinson's disease and 33 with other neurological pathology were examined. For all patients, physical examination and fecal samples collection were performed. Microbiota taxonomic composition was analyzed by sequencing of bacterial 16S rRNA genes followed by bioinformatic and statistical analysis.

As a result of the study, significant differences between groups in microbiota composition were found. Gut microbiota of patients with Parkinson's disease was characterized by increase of *Desulfovibrio piger*, *Lactobacillus mucosae*, *Yokenella regensburgei*, *Alistipes indistinctus*, *Oscillospira capillosus*, *Clostridium boltea*, *Soleaferrea massiliensis*, *Butyrivimonas virosa*, *Dorea massiliensis*, *Victivallis vadensis* abundances. Patients with other neurological diseases had increased levels of bacteria belonging to *Blautia*, *Intestinibacter*, *Coprococcus* genera and *Anoxystipes fissicatena*, *Fusobacterium periodonticum*, *Gemmiger formicilis*, *Papillibacter cinnamivorans*, *Roseburia faecis*, *Lachnoclostridium indolis*, *Clostridium populeti*, *Clostridium tertium*, *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium desmolans*, *Eubacterium cylindroides*, *Clostridium clariflavum*, *Eubacterium eligens*, *Coprococcus eutactus*, *Intestinibacter bartlettii* species in their gut microbiota.

Consequently, gut microbiota in case of Parkinson's disease was different from the microbiota of patients with other neurological diseases, including neuroinflammatory and neurodegenerative disorders, in terms of taxonomic diversity and composition.

Key words: gut microbiota, Parkinson's disease, multiple sclerosis, neurological diseases, 16S rRNA gene sequencing.

Received November 08.2016

Accepted December 01.2016

Petrov Vyacheslav A., Junior Researcher, Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Alifirova Valentina M., MD, Professor, Head of the Neurology and Neurosurgery Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Saltykova Irina V., PhD, Researcher, Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Zhukova Irina A., PhD, Associate Professor, Neurology and Neurosurgery Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Zhukova Natalia G., MD, Professor, Neurology and Neurosurgery Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Dorofeeva Yulia B., Junior Researcher, Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Tyakht Alexandr V., PhD, Senior Researcher, RIPCМ, Moscow, Russian Federation.

Altukhov Ilya A., Laboratory Researcher, RIPCМ, Moscow; Post-graduate Student, Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Dolgoprudny, Russian Federation.

Kostryukova Elena S., PhD, Head of Laboratory Postgenomics Researchs in Biology, RIPCМ, Moscow, Russian Federation.

Titova Marina A., PhD, Associate Professor, Neurology and Neurosurgery Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Mironova Yulia S., Post-graduate Student, Neurology and Neurosurgery Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Izhboldina Olga P., Post-graduate Student, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Nikitina Maria A., Post-graduate Student, Neurology and Neurosurgery Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Perevozchikova Tatyana V., PhD, Researcher, Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Fait Elena A., Junior Researcher, Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Sazonov Alexey E., MD, Deputy Vice-Rector, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation.

(✉) **Petrov Vyacheslav A.**, e-mail: vyacheslav.a.petrov@mail.ru