

УДК 616.858-092:616.214.8-008.1

DOI DOI 10.20538/1682-0363-2016-5-66-74

Для цитирования: Кострюкова Е.С., Алифирова В.М., Жукова Н.Г., Жукова И.А., Ижболдина О.П., Петров В.А., Миронова Ю.С., Латыпова А.В., Никитина М.А., Титова М.А., Тяхт А.В., Дорофеева Ю.Б., Салтыкова И.В., Сазонов А.Э. Обонятельная дисфункция и изменение микробиоты как ранние немоторные проявления болезни Паркинсона. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (5): 66–74

Обонятельная дисфункция и изменение микробиоты как ранние немоторные проявления болезни Паркинсона

Кострюкова Е.С.¹, Алифирова В.М.², Жукова Н.Г.², Жукова И.А.², Ижболдина О.П.², Петров В.А.², Миронова Ю.С.², Латыпова А.В.², Никитина М.А.², Титова М.А.², Тяхт А.В.¹, Дорофеева Ю.Б.², Салтыкова И.В.², Сазонов А.Э.³

¹ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства

Россия, 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

² Сибирский государственный медицинский университет

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

³ Московский государственный университет (МГУ) им. М.В. Ломоносова

Россия, 119991, г. Москва, Ленинские Горы, 1

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить два наиболее часто встречающихся немоторных симптома болезни Паркинсона: нарушение обоняния и запоры, а также связанное с ними фекальное разнообразие микроорганизмов у пациентов с болезнью Паркинсона.

Материал и методы. У 51 пациента с болезнью Паркинсона исследована обонятельная функция с помощью обонятельного теста Sniffin Sticks Test и изучено таксономическое разнообразие фекальной микробиоты.

Результаты. Обонятельные нарушения в виде гипосмии и аносмии были выявлены у подавляющего большинства пациентов с болезнью Паркинсона. Обнаружены различия α -разнообразия кишечных микроорганизмов в зависимости от обонятельной характеристики больных с болезнью Паркинсона.

Заключение. Полученные результаты позволяют расширить представления об этиологии и патогенезе болезни Паркинсона.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, немоторные симптомы, обоняние, микробиота.

ВВЕДЕНИЕ

Одно из приоритетных направлений современной медицины – это изучение новых представлений о причинах и механизмах, а также диагностики и лечении нейродегенеративных заболеваний.

К этим социально значимым и до настоящего времени фатальным болезням в первую очередь относятся болезнь Паркинсона (БП) и болезнь Альцгеймера, которые не только мучительны для больных, но и ложатся тяжелым финансовым бременем на общество [1]. БП является одним из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний, занимая второе место после болез-

✉ Ижболдина Ольга Петровна, e-mail: olga.izhboldina@inbox.ru

ни Альцгеймера по количеству своих «жертв». Сегодня во всем мире насчитывается 7–10 млн пациентов с диагнозом БП [2].

Известно, что при БП за счет включения механизмов пластичности мозга длительное время болезнь развивается бессимптомно [1]. Клинический диагноз БП в настоящее время устанавливается только при наличии определенных моторных симптомов, таких как тремор, гипокинезия, ригидность и постуральная неустойчивость. Однако двигательные нарушения становятся очевидными лишь тогда, когда проходит много лет после начала патологического нейродегенеративного процесса и когда количество дофаминергических клеток черной субстанции сокращается на 90% [3]. Поэтому важнейшей задачей является разработка ранней (доклинической) диагностики БП задолго до появления первых характерных симптомов и их превентивного лечения с целью замедления гибели нейронов для продления периода бессимптомной жизни потенциального больного БП [1].

В последние десятилетия стало известно, что помимо классических двигательных расстройств БП характеризуется широким спектром немоторных симптомов, которые могут затрагивать различные сферы. Психические дисфункции характеризуются разнообразными когнитивными, поведенческими, аффективными и психотическими нарушениями. Вегетативные включают в себя широкий спектр проявлений: запоры, снижение массы тела, сухость кожи с дистальным гипергидрозом, слюнотечение, плохая переносимость жары и (или) холода, дисфагия, ноктурия, ургентные позывы к мочеиспусканию, недержание мочи, эректильная дисфункция у мужчин и аноргазмия у женщин, ортостатическая гипотензия, пароксизмы тахикардии, диффузная алопеция, сухость кожи, избыточная секреция ушной серы, себорея, трофические нарушения кожи и слезотечение [4]. Сенсорный дисбаланс проявляется парестезиями, ноющими болями в мышцах. Кроме того, больные с БП довольно часто отмечают у себя нарушения сна и бодрствования, а также расстройство обоняния [1].

Последние несколько лет особое внимание уделяется изучению именно премоторных симптомов БП, которые гипотетически могут рассматриваться как специфические маркеры заболевания. Существует мнение, что анализ совокупности немоторных проявлений БП в сочетании с методами нейровизуализации может способствовать не только подтверждению диагноза в спорных случаях, но и выявлению патологии на самом раннем этапе [5].

Среди немоторных проявлений заболевания особо следует выделить нарушение обонятельной функции, которое встречается почти у 90% пациентов [5, 6]. Однако большинство пациентов даже не упоминают об ослаблении обонятельной функции во время визита к врачу, тогда как при детальном сборе анамнеза можно выявить те или иные ольфакторные изменения. Часто при БП снижение обоняния появляется раньше двигательных нарушений. До 51% больных с БП страдают anosmией, 35% – тяжелой и 14% – умеренной гипосмией [7]. Дефицит обоняния при БП имеет двусторонний характер и не связан с тем, с какой стороны тела ассоциированы моторные нарушения, тяжестью, продолжительностью болезни и применением антипаркинсонических препаратов [8].

По данным некоторых авторов, распространенность ольфакторной дисфункции намного выше на ранней стадии БП, чем основных моторных проявлений [9]. Если бы обонятельный дефицит при БП выходил на первый план клинической картины, то заболевание вполне могло быть охарактеризовано как нейродегенеративная патология с первичными обонятельными нарушениями, сопровождающаяся двигательными расстройствами [10]. Считается, что при БП снижение обоняния происходит постепенно, начинаясь задолго (8–20 лет) до появления первых клинических моторных признаков заболевания [10, 11].

Вторым наиболее распространенным немоторным симптомом БП является констипация (запоры). Еще Джеймс Паркинсон в своей работе «Эссе о дрожательном параличе» (1817) отметил, что это заболевание практически всегда существует вместе с запорами [12]. Сегодня многие ссылаются на недостаточность знаний в тот период времени и опровергают это мнение, подкрепляя иные теории соответствующими исследованиями [13]. Однако медики-практики и ученые, которые придерживаются мнения о наличии взаимосвязи запоров и БП, неоднократно проводили эксперименты для подтверждения данного факта [13]. Так, статистические данные указывают на то, что 30% людей, страдающих хроническими запорами в течение жизни, в дальнейшем заболевают БП [14, 15]. Профессор кафедры клеточной биологии университета Колумбии Михаэль Гершон и вовсе обнаружил изменения, связанные с паркинсонизмом в тех участках головного мозга, которые отвечают за функциональность и работоспособность кишечника [16].

Но, несмотря на эти факты, доказать, что все-таки причиной болезни становятся запоры,

пока никому не удалось. Запоры при БП – далеко не редкость, они встречаются чаще, чем в 50% случаев [13, 14] из-за ухудшения перистальтики кишечника, а со временем полной его атонии. Происходит это по ряду причин: акинезии и ригидности мышц; поражения некоторых отделов головного мозга, которые отвечают за полноценную функциональность органов пищеварения; побочного действия некоторых препаратов; погрешностей в питании; возрастных нарушений. Запоры приводят к снижению всасывания леводопы, а соответственно к снижению эффективности проводимой терапии леводопосодержащими препаратами.

По данным института тихоокеанских исследований в Гонолулу, лица, которые страдали запорами, заболели БП в 2,7 раза чаще, чем с нормальной частотой и характером дефекаций [15]. Хотя запор сам по себе не является точным предиктором БП, он может быть полезным индикатором развития данного заболевания. По данным научных исследований, встречаемость этого симптома у пациентов с идиопатической БП составляет 20–80% [13, 14, 17]. Запоры, так же как и обонятельные расстройства, могут возникать за несколько лет до появления первых моторных признаков заболевания, поэтому их относят к основным факторам высокого риска развития БП [13, 14, 17].

Если выявление изменений обонятельной функции вызывает определенные трудности, то диагностика энтеральных нарушений не представляет особого труда, т.к. пациенты часто довольно активно предъявляют жалобы на дисфункцию желудочно-кишечного тракта (замедленное опорожнение кишечника, анорексию, тошноту, рвоту, запоры). По данным некоторых исследователей тяжесть желудочно-кишечных нарушений коррелирует только с продолжительностью заболевания и выраженностью двигательного дефицита [2, 14, 17].

В последнее время появляется все больше новых гипотез патогенеза БП. Хочется отметить работы, посвященные взаимодействию микроорганизмов, населяющих кишечник, которые, возможно, запускают аутоиммунное воспаление, и, как следствие, являются триггером периферической нейродегенерации [17, 18]. Общность механизмов, происходящих в обонятельных и энтеральных структурах при развитии нейродегенеративного заболевания, подтверждается теорией Braak, согласно которой, дегенеративный процесс (накопление агрегатов α -синуклеина) распространяется в нервной системе от периферии к центру [5, 19]. Доказательством этого является обнаружение частиц α -синуклеина в оль-

факторном эпителии, а также в подслизистой и мышечной оболочках кишечника [5, 14, 17, 18].

Несмотря на множество проведенных исследований, в настоящее время понимание этиологии и патогенеза БП находится только на самом начальном этапе. Различные проявления премоторных симптомов при БП и их комбинации на сегодняшний день еще мало изучены и требуют детального рассмотрения. В связи с этим актуальным является изучение двух наиболее часто встречающихся симптомов заболевания – это нарушение обоняния и запоры, а также фекального разнообразия микроорганизмов у пациентов с БП.

Цель исследования – изучить два наиболее часто встречающихся немоторных симптома БП: нарушение обоняния и запоры, а также фекальное разнообразие микроорганизмов у пациентов с БП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 51 человек с достоверным диагнозом БП, установленным согласно критериям клинической диагностики Банка головного мозга Общества БП Великобритании [20] в возрасте 48–83 лет (средний возраст $(68,3 \pm 7,6)$ лет), из них 16 мужчин и 35 женщин. Длительность заболевания составила 1–17 лет, средняя продолжительность заболевания $(6,2 \pm 3,7)$ года, средний возраст дебюта $(62,1 \pm 8,9)$ лет. Все пациенты имели высшее или среднее специальное образование и на момент исследования получали противопаркинсоническую терапию. Так, комбинированную терапию (препараты леводопы и агонисты дофаминовых рецепторов) получали большинство пациентов – 35 (68,6%) человек, монотерапию (только агонисты дофаминовых рецепторов) принимала небольшая часть обследуемых – 16 (31,4%). Критерии включения и исключения в исследование представлены в таблице.

Все пациенты прошли стандартное неврологическое обследование. Для оценки когнитивных функций использовали MoCA-тест [21]. Обоняние исследовали с помощью адаптированной версии ольфактометрического теста Sniffin Sticks Test (Германия). Количественную оценку обонятельной функции проводили при суммарном подсчете так называемого общего балла TDI: threshold (порог восприятия запаха), discrimination (дискриминация запаха), identification (идентификация запаха). Сумма 31 балл и больше интерпретировалась как норма, 16–30 баллов указывала на гипосмию, 15 баллов и ниже – на функциональную anosмию в виде потери обоняния или крайне ослабленной способности воспринимать запах.

Т а б л и ц а 1

Критерии включения и исключения пациентов в исследование	
Критерии включения	Критерии исключения
<p>Подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании</p> <p>Мужчины и женщины, возраст 45–85 лет включительно, с разными формами течения и степенью тяжести заболевания БП, получающие специфическую терапию</p> <p>Отсутствии аллергических реакций в настоящее время или в анамнезе.</p> <p>Отсутствии когнитивных нарушений, определяемых с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест) – 26 баллов и более</p>	<p>Отказ от подписания информированного согласия и участия в исследовании</p> <p>У пациента установлен синдром паркинсонизма в рамках другой патологии</p> <p>Прием в настоящее время или в анамнезе препаратов, вызывающих лекарственный паркинсонизм и треморогенных препаратов</p> <p>Наличие у пациента острого процесса или обострения хронического воспаления слизистой оболочки носа и пазух, наличие в анамнезе травм и операций на структурах полости носа и придаточных пазух</p> <p>Наличие у пациента серьезной соматической патологии в стадии обострения и (или) декомпенсации</p> <p>Наличие у пациента по данным анамнеза токсического воздействия на слизистую носа</p> <p>Курение пациента в период исследования</p> <p>Признаки когнитивных нарушений при выполнении MoCA-теста (меньше 26 баллов)</p> <p>У пациента имеется значимое психическое заболевание (в том числе и депрессия), которое, по мнению исследователя, создаст нежелательный риск для пациента или повлияет на его приверженность протоколу исследования</p>

Получение ДНК микробиоты проводили стандартной методикой, модифицированной с целью более полного выделения именно метагеномной ДНК, то есть бактериальной ДНК микробиоты [22]. Подготовка библиотек и ампликонное секвенирование маркерного вариабельного участка V3–V4 бактериальных генов 16S рРНК осуществляли на приборе MiSeq (Illumina, США) согласно стандартному протоколу производителя [23].

Фильтрация прочтений по качеству и их таксономическая классификация были выполнены с помощью программного обеспечения QIIME [24]. Для более точного определения таксономической принадлежности прочтений применяли следующий подход: 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 [25]. Затем командой `assign_taxonomy.py` с использованием алгоритма `rdp` присваивали таксономической информации прочтениям референсного набора на основании сравнения их со специализированной базой данных кишечной микробиоты `NTdb`, содержащей информацию о связи найденных ОТЕ бактерий с ближайшими культивируемыми видами [26].

Изучение α -разнообразия кишечной микробиоты проводилось при помощи программного обеспечения QIIME. Для оценки α -разнообразия (таксономического богатства бактериальных сообществ) выполняли прореживание образцов на уровне образца с минимальной представлен-

ностью операционных таксономических единиц (12 900 ОТЕ/образец) с последующим подсчетом индекса таксономического разнообразия `chaol` в исследуемых группах. Индексы сравнивали, применяя непараметрический Т-критерий. Для поиска зависимости между степенью потери обоняния и представленностью различных бактериальных таксонов в кишечнике использовалась линейная регрессионная модель, реализованная в статистическом языке R, с оценкой гетероскедастичности случайных ошибок тестом Голдфелда – Квандта. Результаты обонятельного теста приведены в процентах, данные о таксономической представленности прорежены до глубины 12 900 ОТЕ/образец и лог-трансформированы по основанию.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данная работа состояла из нескольких этапов. На первом этапе был проведен клинический анализ 51 больного с установленным диагнозом БП, смешанной клинической формой, умеренным темпом прогрессирования и II–III стадией по Хен и Яру.

На втором этапе у всех обследуемых лиц оценивали обонятельную функцию. Так, у 49 (96,1%) пациентов с БП выявлены обонятельные нарушения той или иной степени выраженности и лишь у 2 (3,9%) – нормосмия. В структуре обонятельных нарушений преобладала гипосмия – 34 (66,7%) человека, anosmia зафиксирована у 15 (29,4%). Несмотря на то что обонятельный дефицит был обнаружен у значительного количества пациентов с БП, только 12 (23,53%) больных активно предъявляли жалобы на снижение обоняния.

Обонятельные нарушения у этих лиц появились в среднем за $(14,5 \pm 4,3)$ лет до первых двигательных симптомов заболевания. Вероятно, отсутствие субъективного восприятия ольфакторных изменений у пациентов с БП связано с длительным и постепенным процессом снижения обонятельной функции из-за медленно протекающего нейродегенеративного процесса. В связи с чем больные успевали привыкнуть и адаптироваться к нарушению обоняния, часто не замечая его.

Подробное изучение обоняния у пациентов с anosmией позволило выявить две подгруппы: I – 4 (26,7%) человека с «качественной» anosmией (TDI-балл = 0) и II – 11 (73,3%) с «количественной» anosmией (TDI-балл ≤ 15). У больных с «качественной» anosmией полностью отсутствовало восприятие запахов, и по каждому субтесту пациенты имели 0 баллов. Лица с «количественной» anosmией ощущали запахи плохо. При количественной оценке ольфакторной функции в данной подгруппе отмечались низкие показатели всех параметров обоняния (порог восприятия запаха, дискриминация и идентификация запаха). Причем более активно жалобы на длительное снижение обоняния предъявляли пациенты из I подгруппы.

На следующем этапе проведена оценка работы желудочно-кишечного тракта у данных пациентов с дальнейшим изучением их микробиоты. У всех обследуемых больных выявлены запоры, корректируемые приемом слабительных препаратов при отсутствии стула более 48 ч.

Последний этап – это сравнительная оценка микробиотического разнообразия у пациентов с БП в зависимости от выраженности обонятельного дефицита. Оказалось, что α -разнообразие микроорганизмов, рассчитанное по индексу *chao1*, достоверно выше ($p < 0,05$) у пациентов с гипосмией и «количественной» anosmией (данные две группы статистически значимо не отличались между собой), чем у пациентов с нормосмией и «качественной» anosmией (также не выявлено статистических различий внутри этих двух групп) (рис. 1, 2).

Данные результаты можно объяснить, если учесть гипотезу о влиянии снижения разнообразия кишечной микробиоты на энтеральный воспалительный процесс, запускающий агрегацию α -синуклеина в кишечнике [14, 17]. Вероятно, в самом начале нейродегенеративного процесса разнообразие микроорганизмов небольшое. При продолжающейся гибели клеток начинает увеличиваться количество микробиотических таксонов, усиливая тем самым воспаление и, как следствие, нейродегенерацию. В связи с этим максимальное разнообразие микробиоты наблюдается у лиц с

гипосмией и «количественной» anosmией. В свою очередь, когда нейродегенеративный процесс достигает своего пика, микробиота перестает оказывать значимое влияние, и при этом снижается ее разнообразие.

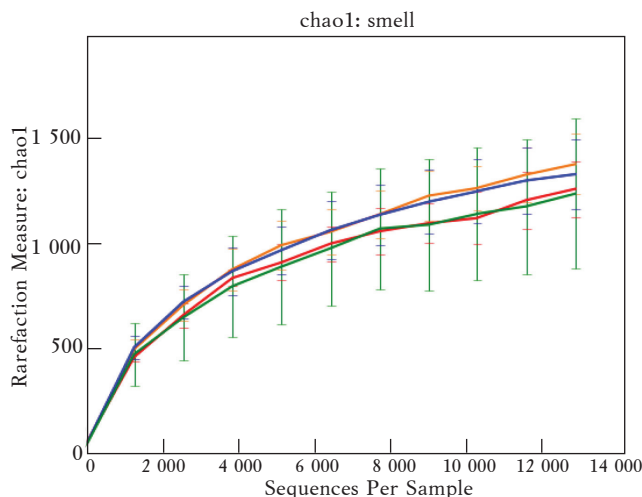


Рис. 1. α -Разнообразие кишечной микробиоты в зависимости от обонятельной функции: синяя кривая – пациенты с гипосмией; оранжевая кривая – пациенты с «количественной» anosmией; зеленая кривая – пациенты с нормосмией; красная кривая – пациенты с «качественной» anosmией. Ось X – глубина прореживания прочтений 16S рРНК/образец; ось Y – значение индекса α -разнообразия кишечной микробиоты, рассчитанное по индексу *chao1*

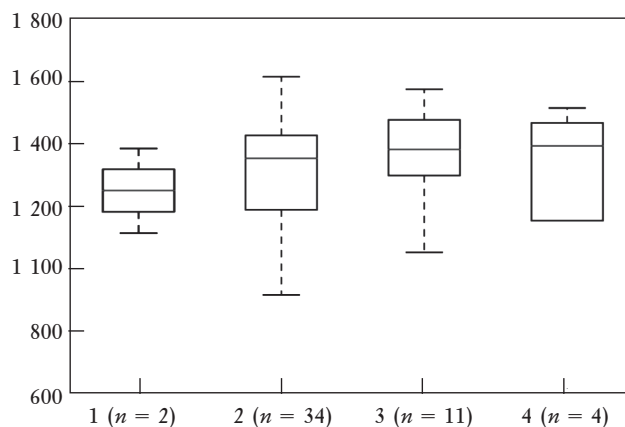


Рис. 2. Таксономическое разнообразие кишечной микробиоты у больных с болезнью Паркинсона: 1 – пациенты с нормосмией; 2 – пациенты с гипосмией; 3 – пациенты с «количественной» anosmией; 4 – пациенты с «качественной» anosmией. Ось X – распределение пациентов на группы по состоянию обонятельной функции; ось Y – значение индекса α -разнообразия кишечной микробиоты, рассчитанное по индексу *chao1*

При межгрупповом сравнении отмечалась тенденция к количественному различию микробиоты ($p < 0,05$) между лицами с нормосмией, гипосмией и «качественной» anosmией.

С использованием многофакторной линейной регрессии был выявлен определенный кластер бак-

терий, при этом в зависимости от состояния обоняния менялась количественная представленность следующих бактерий ($R^2 = 0,966$; $p < 0,001$; данные гомоскедастичны по тесту Goldfeld – Quandt, $p = 0,06$): *Lactobacillus salivarius*; *Oscillospira (Flavonifractor) plautii*; *Christensenella minuta*; *Barnesiella intestinihominis*; *Gemmiger formicilis*; *Clostridium clariflavum*; *Eubacterium sapbenum*; *Bacteroides caccae*; *Victivallis vadensis*; *Bacteroides eggerthii*; *Turicibacter sanguinis*; *Catabacter hongkongensis*; *Streptococcus gordonii*; *Christensenellaminuta*; *Lachnoclostridium bathewayi*; *Porphyromonas asaccharolytica*; *Bifidobacterium bifidum*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что существует определенная взаимосвязь между микробиотой кишечника и состоянием обонятельной функции у пациентов с БП. Несмотря на полученные положительные результаты, необходимо дальнейшее изучение этой темы для лучшего понимания этиологии и патогенеза нейродегенеративных заболеваний.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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 Хельсинкской 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 нами о характере исследования, его цели и возможных осложнениях, а также могли в любое время в одностороннем порядке прервать исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма / под ред. М.В. Угрюмова. М.: Научный мир, 2014. Т.1: 577.
2. Parkinson's Disease Foundation [Электронный ресурс] // Statistics on Parkinson's. Retrieved. 2015. Jul. 20. Режим доступа: http://www.pdf.org/en/parkinson_statistics.
3. Fearnley J.M., Lees A.J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity // *Brain*. 1991; 114 (5): 2283–2301. doi:10.1093/brain/114.5.2283
4. Голубев В.А., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс, 1999: 416.
5. Doty R. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders // *Neurobiology of Disease*. 2012; 46 (3): 527–552. doi:10.1016/j.nbd.2011.10.026
6. Жукова И.А., Жукова Н.Г., Ижболдина О.П. и др. Анализ методов оценки обоняния у пациентов с болезнью Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 6 (2): 47–52. doi: 10.17116/jnevro201511156244-49
7. Морозова С.В., Савватеева Д.М., Петрова Е.И. Обонятельные расстройства у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями // *Неврологический журнал*. 2014; 19 (1): 4–8. doi.org/10.18821/1560-9545-2014-19-1-4-8
8. Haehner A., Hummel T., Reichmann H. Olfactory Loss in Parkinson's Disease // *Parkinson's Disease*. 2011; 2011: 1–6. doi.org/10.4061/2011/450939
9. Alves G., Forsaa E.B., Pedersen K.F. et al. Epidemiology of Parkinson's disease // *Journal of Neurology*. 2008; 255 (5): 18–32. doi.org/10.1007/s00415-008-5004-3
10. Handbook of Olfaction and Gustation. / ed by Doty R. Wiley & Sons Ltd., 2015: 910. doi: 10.1002/9781118971758
11. Qian Xiao, Sheng Chen, Weidong Le. Hyposmia a possible biomarker of Parkinson's disease // *Neuroscience Bulletin*. 2014; 30 (1): 134–140. doi:10.1007/s12264-013-1390-3.
12. Болезнь Паркинсона и расстройства движений / под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. М.: ЗАО «РКИ Соверо пресс», 2014: 405.
13. Chen H., Burton E.A., Ross G.W. et al. Research on the premotor symptoms of Parkinson's Disease: clinical and etiological implications // *Environ Health Perspect*. 2013; 121: 1245–1252. doi.org/10.1289/ehp.1306967
14. Noyce A.J., Bestwick J.P., Silveira-Moriyama L. et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease // *Annals of Neurology*. 2012; 72 (6): 893–901. doi.org/10.1002/ana.23687
15. Ghaisas S., Maher J., Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases // *Pharmacology & Therapeutics*. 2016; 158: 52–62. doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.11.012
16. Мозговая деятельность в желудочно-кишечном тракте. [Электронный ресурс] 2010. Режим доступа:

- <http://www.jv.ru/news/psikhologhiia/14347-mozgova-ya-deyatelnost-v-zheludochnokishechnom-trak.html>
17. Abbott R.D., Petrovitch H., White L.R. et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease // *Neurology*. 2001; 57 (3): 456–462. doi:10.1212/WNL.57.3.456
 18. Felice V.D., Quigley E.M., Sullivan A.M. et al. Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease: Implications for non-motor symptoms // *Parkinsonism & Related Disorders*. 2016; 27: 1–8. doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.03.012
 19. Braak H., Ghebremedhin E., Rüb U. et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology // *Cell and tissue research*. 2004; 318 (1): 121–134. doi: 10.1007/s00441-004-0956-9
 20. Gibb W.R., Lees A.J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1988; 51 (6): 745–752. doi.org/10.1136/jnnp.51.6.745
 21. Hobson J. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) // *Occupational Medicine*. 2015; 65 (9): 764–765. doi.org/10.1093/occmed/kqv078
 22. Egshatyan L., Kashtanova D., Popenko A. et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance // *Endocrine Connections*. 2016; 5 (1): 1–9. doi.org/10.1530/ec-15-0094
 23. 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation: Preparing 16S Ribosomal RNA Gene Amplicons for the Illumina MiSeq System. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://web.uri.edu/gsc/files/16s-metagenomic-library-prep-guide-15044223-b.pdf>
 24. Caporaso J.G., Kuczynski J., Stombaugh J. et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data // *Nature Methods*. 2010; 7 (5): 335–336. doi.org/10.1038/nmeth.f.303
 25. DeSantis T. Z., Hugenholtz P., Larsen N. Greengenes, a chimera-checked 16S rRNA gene database and workbench compatible with ARB // *Applied and Environmental Microbiology*. 2006; 72: 5069–5072. doi.org/10.1128/aem.03006-05
 26. Ritari J., Salojärvi J., Lahti L., de Vos W.M. Improved taxonomic assignment of human intestinal 16S rRNA sequences by a dedicated reference database // *BMC Genomics*. 2015; 16 (1): 1056. doi.org/10.1186/s12864-015-2265-y

Поступила в редакцию 14.10.2016

Утверждена к печати 01.12.2016

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.

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

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

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

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

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

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

Латыпова Алина Викторовна, ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии, СибГМУ г. Томск.

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

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

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

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

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

✉ Ижболдина Ольга Петровна, e-mail: olga.izhboldina@inbox.ru

УДК 616.858-092:616.214.8-008.1

DOI 10.20538/1682-0363-2016-5-66-74

For citation: Kostryukova E.S., Alifirova V.M., Zhukova N.G., Zhukova I.A., Izhboldina O.P., Petrov V.A., Mironova Yu.S., Latypova A.V., Nikitina M.A., Titova M.A., Tyakht A.V., Dorofeeva Yu.B., Saltykova I.V., Sazonov A.E. Olfaction dysfunction and modification of microbiota as early non-motor manifestations of Parkinson's disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (5): 66–74

Olfactory dysfunction and modification in microbiota as early non-motor manifestations of Parkinson's disease

Kostryukova E.S.¹, Alifirova V.M.², Zhukova N.G.², Zhukova I.A.², Izhboldina O.P.², Petrov V.A.², Mironova Yu.S.², Latypova A.V.², Nikitina M. A.², Titova M.A.², Tyakht A.V.¹, Dorofeeva Yu.B.², Saltykova I.V.², Sazonov A.E.³

¹ *Research Institute of Physico-Chemical Medicine of Russian Federal Medico-Biological Agency (RIPCM) 1a, Malaya Pirogovskaya Str., Moscow, 119992, Russian Federation*

² *Siberian State Medical University 2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

³ *Lomonosov Moscow State University 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation*

ABSTRACT

The purpose of this paper is to study the most common non-motor symptoms of the Parkinson's disease (PD): olfactory dysfunction, constipation and associated with them variety of fecal microorganisms in patients with Parkinson's disease.

Materials and methods. We studied olfactory function in 51 patients with PD using Sniffin Sticks Test and taxonomic composition of fecal microbiota.

Results. Olfactory dysfunctions (hyposmia, anosmia) were found in most patients that participated in study as well as differences in alpha-variety of gut microbiota among groups with different olfactory characteristics.

Conclusion. Our findings suggest that the composition of gut microbiota must be associated with etiology and pathogenesis of PD.

Key words: Parkinson's disease, non-motor symptoms, olfaction, microbiota.

REFERENCES

1. Nejrodegenerativnye zabolevaniya: ot genoma do celostnogo organizma [Neurodegenerative diseases: from genome to organism level] / ed. M.V. Ugryumova. M.: Nauchnyj mir Publ., 2014. Vol. 1: 577 (in Russian).
2. Parkinson's Disease Foundation [Электронный ресурс] // Statistics on Parkinson's. Retrieved. 2015. Jul. 20. Режим доступа: http://www.pdf.org/en/parkinson_statistics.
3. Fearnley J.M., Lees A.J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity // *Brain*. 1991; 114 (5): 2283–2301. doi:10.1093/brain/114.5.2283
4. Golubev V.L., Levin YA.I., Vejn A.M. Bolezn' Parkinsona i sindrom parkinsonizma [Parkinson's disease and parkinsonism syndrome]. M.: MEDpress, 1999: 416 (in Russian).
5. Doty R. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders // *Neurobiology of Disease*. 2012; 46 (3): 527–552. doi:10.1016/j.nbd.2011.10.026
6. Zhukova I.A., Zhukova N.G., Izhboldina O.P. *Analiz metodov ocenki obonyaniya u pacientov s bolezn'yu Parkinsona* [Methods for evaluating sense of smell in patients with Parkinson's disease] // *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015; 6(2): 47–52. doi: 10.17116/jnevro20151156244-49 (in Russian).
7. Morozova S.V., Savvateeva D.M., Petrova E.I. Obonyatel'nye rasstrojstva u pacientov s nejrodegenerativnymi zabolevaniami [Olfactory dysfunction in patients with neurodegenerative disorders] // *Neurologicheskij zhurnal – Neurological Journal*. 2014; 19 (1): 4–8. doi.org/10.18821/1560-9545-2014-19-1-4-8 (in Russian).
8. Haehner A., Hummel T., Reichmann H. Olfactory Loss in Parkinson's Disease // *Parkinson's Disease*. 2011; 2011: 1–6. doi.org/10.4061/2011/450939
9. Alves G., Forsaa E.B., Pedersen K.F. et al. Epidemiology of Parkinson's disease // *Journal of Neurology*. 2008; 255 (5): 18–32. doi.org/10.1007/s00415-008-5004-3
10. Handbook of Olfaction and Gustation. / ed by Doty R. Wiley & Sons Ltd., 2015: 910. doi: 10.1002/9781118971758
11. Qian Xiao, Sheng Chen, Weidong Le. Hyposmia a possible biomarker of Parkinson's disease // *Neuroscience Bulletin*. 2014; 30 (1): 134–140. doi:10.1007/s12264-013-1390-3.
12. Bolezn' Parkinsona i rasstrojstva dvizhenij [Parkinson's disease and movement disorders] / ed. Illarionshkina S.N., Levina O.S. M.: ZAO "RKI Sovero press" Publ., 2014: 405 (in Russian).
13. Chen H., Burton E.A., Ross G.W. et al. Research on the premotor symptoms of Parkinson's Disease: clinical and etiological implications // *Environ Health Perspect*. 2013; 121: 1245–1252. doi.org/10.1289/ehp.1306967
14. Noyce A.J., Bestwick J.P., Silveira-Moriyama L. et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors

- for Parkinson disease // *Annals of Neurology*. 2012; 72 (6): 893–901. doi.org/10.1002/ana.23687
15. Ghaisas S., Maher J., Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases // *Pharmacology & Therapeutics*. 2016; 158: 52–62. doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.11.012
 16. Mozgovaya deyatelnost' v zheludochno-kishechnom trakte [Brain function in gastrointestinal tract]. [Elektronnyj resurs] [EHlektronnyj resurs] 2010. Rezhim dostupa: <http://www.jv.ru/news/psikhologhiia/14347-mozgovaya-deyatelnost-v-zheludochnokishechnom-trak.html> (in Russian).
 17. Abbott R.D., Petrovitch H., White L.R. et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease // *Neurology*. 2001; 57 (3): 456–462. doi:10.1212/WNL.57.3.456
 18. Felice V.D., Quigley E.M., Sullivan A.M. et al. Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease: Implications for non-motor symptoms // *Parkinsonism & Related Disorders*. 2016; 27: 1–8. doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.03.012
 19. Braak H., Ghebremedhin E., Rüb U. et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology // *Cell and tissue research*. 2004; 318 (1): 121–134. doi: 10.1007/s00441-004-0956-9
 20. Gibb W.R., Lees A.J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1988; 51 (6): 745–752. doi.org/10.1136/jnnp.51.6.745
 21. Hobson J. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) // *Occupational Medicine*. 2015; 65 (9): 764–765. doi.org/10.1093/occmed/kqv078
 22. Egshatyan L., Kashtanova D., Popenko A. et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance // *Endocrine Connections*. 2016; 5 (1): 1–9. doi.org/10.1530/ec-15-0094
 23. 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation: Preparing 16S Ribosomal RNA Gene Amplicons for the Illumina MiSeq System. [Elektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: <http://web.uri.edu/gsc/files/16s-metagenomic-library-prep-guide-15044223-b.pdf>
 24. Caporaso J.G., Kuczynski J., Stombaugh J. et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data // *Nature Methods*. 2010; 7 (5): 335–336. doi.org/10.1038/nmeth.f.303
 25. DeSantis T.Z., Hugenholtz P., Larsen N. Greengenes, a chimera-checked 16S rRNA gene database and workbench compatible with ARB // *Applied and Environmental Microbiology*. 2006; 72: 5069–5072. doi.org/10.1128/aem.03006-05
 26. Ritari J., Salojärvi J., Lahti L., de Vos W.M. Improved taxonomic assignment of human intestinal 16S rRNA sequences by a dedicated reference database // *BMC Genomics*. 2015; 16 (1): 1056. doi.org/10.1186/s12864-015-2265-y

Received October 14.2016

Accepted December 01.2016

Kostryukova Elena S., PhD, Head of Laboratory Postgenomics Research in Biology, RIPCМ, Moscow, Russian Federation.
Alifirova Valentina M., MD, Professor, Head of the 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.

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

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

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

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

Latypova Alina V., Neurology Resident, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

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

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

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

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

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

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

(✉) **Izhboldina Olga P.**, e-mail: olga.izhboldina@inbox.ru