

DOI: 10.15690/vramn734

В.М. Алифирова¹, Н.Г. Жукова¹, И.А. Жукова¹, Ю.С. Миронова¹,
В.А. Петров², О.П. Ижболдина¹, М.А. Титова¹, А.В. Латыпова¹, М.А. Никитина¹, Ю.Б. Дорофеева²,
И.В. Салтыкова², А.В. Тяхт³, Е.С. Кострюкова³, А.Э. Сазонов^{2, 4}

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

² Центральная научно-исследовательская лаборатория Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

³ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

⁴ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Москва, Российская Федерация

Взаимосвязь эмоционально-аффективных нарушений и микробиоты у пациентов с болезнью Паркинсона

Обоснование. Несмотря на многочисленность исследований в области премоторных проявлений болезни Паркинсона (БП), данных о взаимосвязи эмоционально-аффективных нарушений и микробиоты у пациентов с БП недостаточно. Дальнейшее углубленное изучение

недвижительных симптомов, а также концепция их взаимного влияния, безусловно, помогут в понимании этиологии и патогенеза БП.

Цель исследования: изучить взаимосвязь эмоционально-аффективных нарушений и микробиоты у пациентов с установленным диагнозом БП. **Методы.** У 51 пациента с БП определяли уровень эмоционально-аффективных нарушений с помощью шкалы оценки депрессии Бека и госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии. Определение таксономического состава проводили секвенированием генов бактериальной 16S рРНК с последующим биоинформатическим и статистическим анализом. **Результаты.** Эмоционально-аффективные нарушения в виде разной степени выраженности тревоги и депрессии были выявлены у подавляющего большинства пациентов с БП. Обнаружены различия в таксономическом богатстве сообществ и выявлены статистически значимые изменения в представленности некоторых видов микроорганизмов между группами больных с разной степенью выраженности тревоги и депрессии. Таксономическое разнообразие микробиоты кишечника при БП увеличивалось с ростом тревожности, достигая пика при субклинически выраженной тревоге и уменьшаясь при клинически выраженной. Микробиота пациентов с БП с клинически выраженной тревогой характеризовалась большей представленностью *Clostridium clariflavum*, чем у пациентов с БП без тревоги. Для микробиоты больных с БП с умеренной депрессией характерно более высокое содержание *Christensenella minuta*, *Clostridium disporicum* и *Oscillibacter valericigenes*, чем у пациентов без депрессии или с ее легкой формой. **Заключение.** Полученные результаты позволяют расширить представления об этиологии и патогенезе БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, немоторные симптомы, тревога, депрессия, микробиота.

(Для цитирования: Алифирова В.М., Жукова Н.Г., Жукова И.А., Миронова Ю.С., Петров В.А., Ижболдина О.П., Титова М.А., Латыпова А.В., Никитина М.А., Дорофеева Ю.Б., Салтыкова И.В., Тяхт А.В., Кострюкова Е.С., Сазонов А.Э. Взаимосвязь эмоционально-аффективных нарушений и микробиоты у пациентов с болезнью Паркинсона. *Вестник РАМН*. 2016;71(6):427–435. doi: 10.15690/vramn734)

Обоснование

В последнее время человеческий организм принято рассматривать в свете симбиотических отношений с населяющими его микроорганизмами [1]. Совокупность обитающих в организме человека вирусов, простейших, археев и грибов — более ста триллионов микробов, играющих важную роль во многих жизненных процессах, — принято называть микробиотой, а совокупность их генов — микробиомом [2]. Между организмом и населяющими его микроорганизмами в ходе эволюции установились прочные физиологические связи: микробиота участвует в пищеварении, стимуляции и поддержании на должном функциональном уровне иммунной системы, синтезе витаминов и медиаторов [3], а также в защите макроорганизма от колонизации несвойственной ему микрофлорой, в том числе и патогенной. Кроме того, на гнобиотных животных показано участие микробиоты в постнатальном развитии мозга и модификации поведения [4]. О влиянии микрофлоры на сигнальные процессы

в центральной нервной системе (ЦНС) и аффективное поведение свидетельствуют результаты исследований на грызунах [5, 6]. Доказана роль микрофлоры в нейропластических процессах ЦНС, контролирующей эмоции и стрессовые реакции [7].

Микробиота человека как на уровне вида, так и штамма отличается своей индивидуальностью [8]. Если ранее говорили, что «все болезни от нервов» и обсуждали концепцию гормоно-мозговой теории, то в последние годы обсуждается микробиом-кишечно-гормоно-мозговая зависимость [9]. Эта модель отводит значимую роль кишечной микробиоте в формировании и реализации функций головного мозга и нервной системы. Нарушение равновесия в микробиоме под действием различных патогенных внутренних и/или внешних факторов связывают с риском возникновения нейродегенеративных заболеваний [10]. Последнее, несомненно, может иметь прогностическое значение. Более того, представлено достаточно информации о том, что микроорганизмы обладают способностью вырабатывать различные медиаторы, например серото-

нин, ацетилхолин, гамма-аминомасляную кислоту, глутамат и др. Восстановление микробиоты пищеварительного тракта оказывает положительное влияние при нейродегенеративных заболеваниях [9].

Известно, что основными симптомами нейродегенеративных заболеваний являются нарушения со стороны нервной системы, которые имеют прогрессирующий тип течения и обусловлены атрофическими поражениями ее центральных и периферических структур. Наиболее известными представителями этого класса заболеваний человека являются болезни Паркинсона, Альцгеймера, Гентингтона, Пика. С учетом того, что на сегодняшний день во всем мире наблюдается неуклонное старение населения, общая частота хронических прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний имеет четкую тенденцию к увеличению [11, 12]. Так, на сегодняшний день болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, которое имеет большое социальное значение из-за неуклонного прогрессирования со значительным снижением функциональных возможностей и качества жизни пациентов [13]. Доказано, что для БП характерно специфическое повреждение по типу накопления патологического белка альфа-синуклеина в виде внутриклеточных телец Леви в дофаминергических нейронах нервных сплетений желудочно-кишечного тракта, ядрах ствола мозга, черной субстанции, что приводит к недостаточности не только дофаминергической, но и других нейромедиаторных систем ЦНС, обуславливая таким образом широкий спектр моторных и немоторных симптомов БП. Основными клиническими симптомами БП являются двигательные — гипокинезия, ригидность, тремор покоя, постуральная неустойчивость и нарушения ходьбы. Однако у большинства пациентов двигательные нарушения

сочетаются с теми или иными нервно-психическими — эмоциональными, когнитивными, психотическими — расстройствами [14, 15].

Депрессия — одно из наиболее частых нервно-психических нарушений при БП — является клинически значимым немоторным симптомом, неблагоприятно влияющим на качество жизни пациентов [16]. Данный факт подтверждается результатами различных популяционных исследований, в которых особое внимание уделяется влиянию депрессии на физические и психологические аспекты самооценки состояния [15, 17].

Согласно определению, депрессия — психическое расстройство, которое способно оказывать определенное влияние на качество жизни пациентов и их социальную адаптацию, характеризуется снижением настроения, двигательной заторможенностью, пессимистической самооценкой, когнитивными и поведенческими нарушениями [18]. Частота встречаемости депрессии при БП выше, чем в среднем в популяции — 40–50% больных, по данным различных исследований [19–21].

Общепринято положение о наличии длительной, многолетней латентной стадии нейродегенеративного процесса при БП. Основными предпосылками, позволяющими его обосновать, являются активные попытки идентификации сложного патобиохимического каскада, протекающего при БП, наряду с недвигательными признаками этого заболевания [22, 23]. Депрессию также все чаще рассматривают в качестве фактора риска развития БП, как ранний немоторный симптом, предшествующий двигательным нарушениям болезни. Многочисленные эпидемиологические исследования демонстрируют взаимосвязь появления депрессии за несколько лет до манифестации болезни и верификации диагноза [24]. Исследования в группах пациентов показывают, что депрессия,

V.M. Alifirova¹, N.G. Zhukova¹, I.A. Zhukova¹, Yu.S. Mironova¹,
V.A. Petrov², O.P. Izhboldina¹, M.A. Titova¹, A.V. Latypova¹, M.A. Nikitina¹, Y.B. Dorofeeva²,
I.V. Saltykova², A.V. Tyakht³, E.S. Kostryukova³, A.E. Sazonov^{2, 4}

¹ Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

³ Scientific Research Institute of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russian Federation

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Correlation Between Emotional-Affective Disorders and Gut Microbiota Composition in Patients with Parkinson's Disease

Background: Despite the efforts of scientific community the data available on the correlation between emotional-affective symptoms of Parkinson's disease and changes in microbiome is still scarce. Deeper studies of nonmotor symptoms evident in premotor stages of the disease and the reciprocal influence of microbiota may help to understand the etiology and pathogenesis of PD neurodegeneration better. **The aim** of the study was to discover the relations between emotional-affective disorders prevalent in PD population and changes in gut microbiota composition. **Methods:** 51 patient diagnosed with PD participated in the study. Every participant's emotional-affective state was examined using Beck's Depression Inventory (BDI) and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Taxonomic richness of microbiome was studied using 16S ribosomal RNA gene sequencing, bioinformatics, and statistical analysis. **Results:** Anxiety and depression are prevalent affective disorders in patients with PD. In our study, most of the subjects demonstrated certain anxiety and depression. Taxonomic diversity of gut microbiota in BP was increasing with the increase in anxiety levels, reaching the maximum in the group with subclinical anxiety, and decreasing in the group with clinically significant anxiety disorder. At the species level, patients with clinically significant anxiety had higher abundance of *Clostridium clariflavum* compared to the anxiety-free patients. Patients with moderate depression were characterized by the higher prevalence of *Christensenella minuta*, *Clostridium disporicum*, and *Oscillibacter valericigenes* compared to subjects without depression or with mild depression. **Conclusion:** The data we received in our study allow better understanding of PD pathogenesis.

Key words: Parkinson's disease, nonmotor symptoms, anxiety, depression, microbiota.

(For citation: Alifirova VM, Zhukova NG, Zhukova IA, Mironova YS, Petrov VA, Izhboldina OP, Titova MA, Latypova AV, Nikitina MA, Dorofeeva YB, Saltykova IV, Tyakht AV, Kostryukova ES, Sazonov AE. Correlation Between Emotional-Affective Disorders and Gut Microbiota Composition in Patients with Parkinson's Disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(6):427–435. doi: 10.15690/vramn734)

как и болезнь Паркинсона, характеризуется определенными изменениями в составе микробиоты кишечника, например относительным преобладанием микроорганизмов, способных синтезировать провоспалительные субстанции и выступать в роли триггера конформационных изменений альфа-синуклеина, депозиты которого выявляются в клетках головного мозга у пациентов с верифицированным диагнозом болезни Паркинсона и в нейронах желудочно-кишечного тракта лиц без симптомов паркинсонизма [25].

Тревога при БП также является частым симптомом и наблюдается в среднем в 40% случаев. Тревожные расстройства при БП могут проявляться общей тревожностью, паническими атаками, социофобией, обсессивно-компульсивными расстройствами [26]. Тревожно-депрессивные нарушения могут не только выявляться на различных этапах течения БП, но и нередко предшествовать первым клиническим моторным проявлениям [27].

На сегодняшний день, несмотря на большое число проведенных исследований, этиология и патогенез БП изучены не до конца, остается неясной и роль микробиоты в развитии различных симптомов нейродегенеративного процесса.

Цель исследования: изучение взаимосвязи эмоционально-аффективных нарушений и микробиоты у пациентов с БП.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одномоментное сравнительное неинтервенционное исследование микробиоты у пациентов с БП с разной степенью выраженности тревоги и депрессии.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: желание пациента следовать процедурам исследования; у пациента установлен достоверный диагноз БП в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), диагностическими критериями Банка головного мозга общества БП Великобритании и рекомендациями Центра экстрапирамидных заболеваний Минздрава РФ; пациент подписал добровольное письменное согласие на участие в данном исследовании.

Критерии исключения: наличие тяжелой сопутствующей патологии, требующей медикаментозной коррекции, в том числе тяжелой патологии желудочно-кишечного тракта, которые, по мнению авторов, могут повлиять на результат исследования; наличие у пациента значимого психического или соматического заболевания, которое, по мнению исследователя, может создать нежелательный риск для пациента или повлиять на его приверженность протоколу исследования; у пациента не установлен диагноз БП в соответствии с МКБ-10, диагностическими критериями Банка головного мозга общества БП Великобритании и рекомендациями Центра экстрапирамидных заболеваний Минздрава РФ.

Условия проведения

Исследование выполнено в неврологическом отделении клиник ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России (Томск), а также в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России (Томск).

Продолжительность исследования

Работу проводили в период с января 2015 до мая 2016 г.

Описание медицинского вмешательства

Для каждого пациента был собран анамнез жизни; проведены физикальный, неврологический осмотр; выявлены эмоционально-аффективные нарушения. Для получения кишечной микробиоты у всех участников исследования производили забор биологических образцов по стандартной методике.

Исходы исследования

Основной исход исследования

В ходе исследования оценивали взаимосвязь между эмоционально-аффективными нарушениями и видовым составом кишечной микробиоты у пациентов с БП.

Дополнительные исходы исследования не изучались.

Анализ в подгруппах

Сравнение представленности микроорганизмов в кишечной микробиоте проводили между группами пациентов с БП с различной степенью выраженности тревоги и депрессии.

Методы регистрации исходов

Исследование эмоционально-аффективных нарушений проводили с помощью госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии и шкалы оценки депрессии Бека.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital anxiety and depression scale, HADS) является самоопросником (бланк шкалы выдается больному для самостоятельного заполнения) и используется в основном как скрининг-тест. Шкала состоит из наиболее характерных жалоб и симптомов для тревоги и депрессии, при этом она не включает те симптомы, которые можно интерпретировать как проявление соматического заболевания. HADS включает 14 утверждений для двух подшкал: подшкала А — «тревога» и подшкала D — «депрессия». Пациент самостоятельно выбирает для каждого утверждения один из 4 вариантов ответа, которые отражают выраженность признака и обозначаются по увеличению тяжести симптома от 0 (отсутствие симптома) до 4 баллов (максимальная степень выраженности). Интерпретация данных проводилась с учетом суммарного показателя по каждой из подшкал отдельно и выделения одной из трех областей значений: от 0 до 7 баллов — норма, от 8 до 10 баллов — субклинически выраженная тревога/депрессия; от 11 баллов и выше — клинически выраженная тревога/депрессия [28].

Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) была разработана на основе клинических наблюдений, которые помогли определить необходимый состав наиболее важных симптомов депрессии и чаще всего предъявляемых жалоб. Опросник состоит из 21 категории симптомов и жалоб, каждая из которых включает в себя от 4 до 5 утверждений, обозначающих специфические симптомы/проявления депрессии. BDI-II представляет собой модифицированную в 1996 г. шкалу BDI и содержит пункты, полностью соответствующие критериям диагностики депрессии, согласно Руководству по диагностике и статистике психических расстройств IV издания. BDI-II является самоопросником: выдается на руки пациенту и заполняется им самостоятельно в течение 5–10 мин. Затем каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 3 баллов в зависимости от увеличения тяжести симптома, суммарный балл может составлять от 0 до 63. Согласно послед-

нему пересмотру, сумма баллов от 0 до 13 указывает на наличие минимально выраженных проявлений депрессии или же ее отсутствие, от 14 до 19 — на легкую, от 20 до 28 — на умеренно выраженную, от 29 до 63 баллов — на выраженную депрессию [29, 30].

Выделение ДНК проводили в соответствии с методикой, описанной L.V. Egshatyan [31]. Подготовка библиотеки и ампликонное секвенирование маркерного переменного участка V3–V4 бактериальных генов 16S рРНК проводили на приборе MiSeq (Illumina, Германия) согласно стандартному протоколу производителя [32].

Этическая экспертиза

Согласно решению Локального этического комитета по этике ГБОУ ВПО «СибГМУ» Минздрава России от 22.12.2014 за № 3669, работа соответствует требованиям этической экспертизы.

Статистический анализ

Фильтрация прочтений по качеству и таксономической классификации была проведена с помощью программного обеспечения QIIME [33]. Для более точного определения таксономической принадлежности прочтений использовали следующий подход: командой `pick_rep_set.py` осуществляли подбор референсного набора операционных таксономических единиц (ОТЕ) бактерий на основании сравнения полученных прочтений генов 16S рРНК с базой данных GreenGenes версии 13.5 [34], затем командой `assign_taxonomy.py` с использованием алгоритма `rdp` проводили присвоение таксономической информации прочтениям референсного набора на основании сравнения их со специализированной базой данных кишечной микробиоты `HTdb`, содержащей информацию о связи найденных ОТЕ с ближайшими культивируемыми видами [35]. Оценку альфа- и бета-разнообразия проводили с использованием программного обеспечения QIIME. Для оценки альфа-разнообразия (таксономического богатства бактериальных сообществ) проводили прореживание образцов на уровне образца с минимальной представленностью операционных таксономических единиц (12 900 ОТЕ/образцов) с последующим подсчетом таксономических индексов разнообразия `PD_whole_tree` в исследуемых группах и сравнением индексов с использованием непараметрического Т-критерия. Оценку бета-разнообразия (степени попарного сходства видового состава сообществ) проводили методом анализа главных координат (PCoA) в метрике `weighted Unifrac`. Для определения силы эффекта R и уровня достоверности использовали метод анализа общности (ANalysis Of SIMilarity, ANOSIM) с оценкой достоверности при 9999 пермутациях. Для статистического анализа представляемости бактериальных таксонов в образцах использовали модель `FitFeatureModel` пакета `metagenomeSeq` языка R [36], различия считали достоверными при $p < 0,05$ при 1000 пермутаций. Коррекцию значений p на множественное сравнение проводили при помощи метода Бенджамини–Хохберга (False discovery rate, FDR).

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследовании принял участие 51 пациент с БП, из них 35 (69%) женщин и 16 (31%) мужчин, в возрасте от 48 до 83 лет. Средний возраст составил $69,5 \pm 8,6$ года, средний возраст дебюта заболевания — $68,3 \pm 7,6$ года, средняя продолжительность заболевания — $6,2 \pm 3,7$ года.

Верификацию диагноза БП осуществляли в соответствии с общепринятой МКБ-10 (1995), специальный код рубрики для БП — G20. Степень выраженности расстройств движений у пациентов с БП определяли с помощью шкалы Хена и Яра [37]: так, I стадию болезни наблюдали у 4 (8%) пациентов, II — у 27 (53%), III — у 20 (39%). Распределение больных по клиническим формам было следующим: смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) форма зарегистрирована у 33 (65%) пациентов, акинетико-ригидная — у 14 (27%), дрожательная — у 4 (8%). Все пациенты получали комбинированную противопаркинсоническую терапию. Для определения средней дозы дофаминергических препаратов рассчитывали эквивалентную дозу леводопы (LED), которая составила $457,88 \pm 39,01$.

По шкале депрессии Бека у 14 (27%) выявлено отсутствие депрессивных симптомов, у 17 (33%) — легкая, у 8 (16%) — умеренная, у 11 (22%) — выраженная у 1 (2%) — тяжелая депрессия. По шкале HADS: отсутствие тревоги зарегистрировано у 25 (49%) пациентов, субклинически выраженная — у 18 (35%), клинически выраженная тревога — у 8 (16%); отсутствие депрессии выявлено у 31 (61%) пациента, субклинически выраженная — у 12 (23%), клинически выраженная депрессия — у 8 (16%).

Основные результаты исследования

При оценке таксономического богатства микробиотических сообществ кишечника у пациентов с разной степенью выраженности тревоги при БП (рис. 1, 2) установлено, что значение альфа-разнообразия (характеристика, оценивающая видовое богатство и равномерность распределения видов микроорганизмов в данной среде обитания), рассчитанное по индексу `PD_whole_tree`, выше у пациентов с субклинически выраженной тревогой по сравнению с пациентами без каких-либо проявлений тревоги, что говорит о тенденции к увеличению таксономического разнообразия микробиоты кишечника при БП с ростом тревожности ($52,14 \pm 3,59$ и $47,85 \pm 6,89$ соответственно; $T=2,35$; $p < 0,05$). Стоит также отметить, что разнообразие кишечной микробиоты достигает пика при субклинической тревожности и уменьшается при клини-

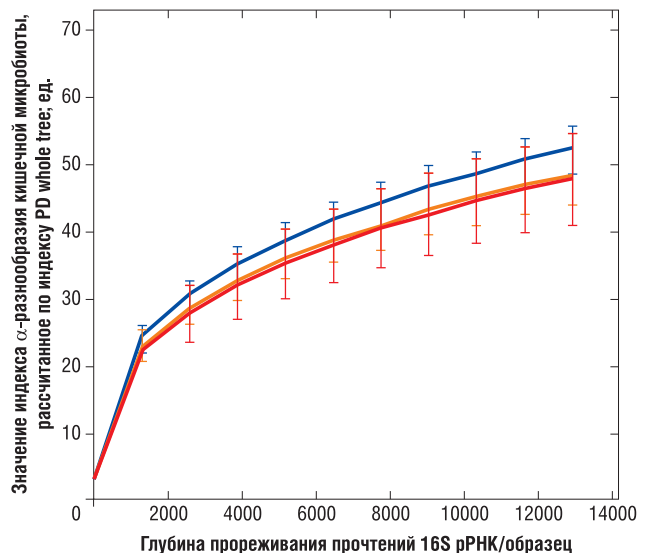


Рис. 1. Кривые альфа-разнообразия микробиоты у пациентов с разной степенью выраженности тревоги

Примечание. Красная кривая — отсутствие тревоги, синяя кривая — субклинически выраженная тревога, оранжевая кривая — клинически выраженная тревога.

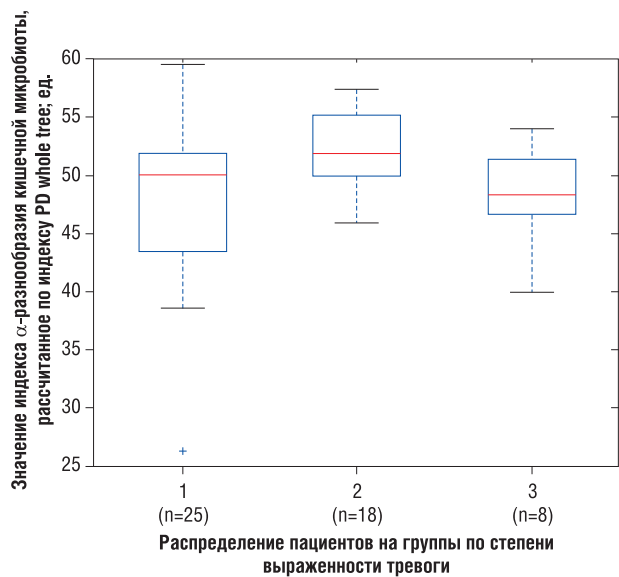


Рис. 2. Таксономическое разнообразие кишечной микробиоты у пациентов с разной степенью выраженности тревоги

Примечание. 1 — пациенты с отсутствием тревоги; 2 — пациенты с субклинически выраженной тревогой; 3 — пациенты с клинически выраженной тревогой

чески выраженной тревоге ($52,14 \pm 3,59$ и $48,26 \pm 4,33$ соответственно; $T=2,29$; $p < 0,05$).

В ходе исследования также была выполнена оценка таксономического разнообразия микробиотических сообществ кишечника пациентов с БП с разной степенью выраженности депрессии. Альфа-разнообразие, рассчитанное по индексу PD_whole_tree, не имело значимых различий по таксономическому разнообразию микробиоты кишечника при БП у пациентов с разной степенью выраженности депрессии ($p > 0,05$) (рис. 3, 4).

Нами был выполнен анализ таксономического состава метагеномных сообществ образцов кишечной микробиоты больных с разными степенями выраженности тревоги и депрессии с использованием анализа главных координат

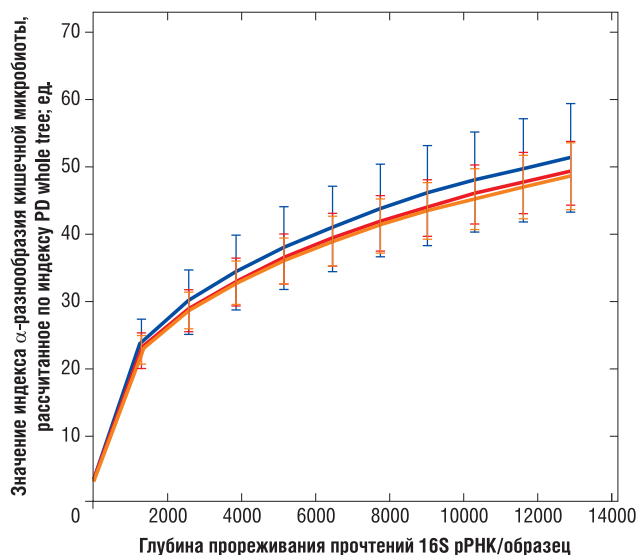


Рис. 3. Кривые альфа-разнообразия микробиоты у пациентов с разной степенью выраженности депрессии

Примечание. Красная кривая — отсутствие депрессии, синяя кривая — субклинически выраженная депрессия, оранжевая кривая — клинически выраженная депрессия.

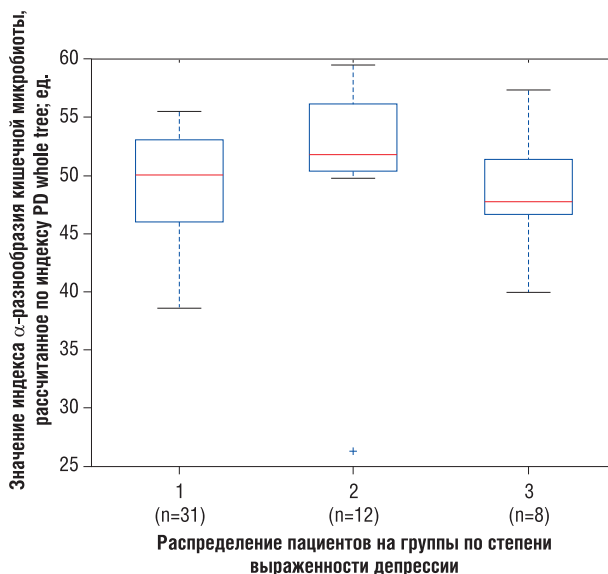


Рис. 4. Таксономическое разнообразие кишечной микробиоты у пациентов с разной степенью выраженности депрессии

Примечание. 1 — пациенты с отсутствием депрессии; 2 — пациенты с субклинически выраженной депрессией; 3 — пациенты с клинически выраженной депрессией.

нат по метрике weighted Unifrac (рис. 5, 6). Расстояние между точками на графике указывает на степень сходства таксономического состава образцов. По оценке меры поперечного сходства бета-разнообразия явной кластеризации образцов микробиоты при разной выраженности тревоги и депрессии у пациентов с БП не выявлено ($p > 0,05$).

При сравнении данных анализа таксономического состава микробиоты кишечника больных в зависимости от степени выраженности тревоги и депрессии, полученных с использованием модели FitFeatureModel пакета metagenomeSeq статистического языка R, выявлены статистически значимые различия в представленности некоторых видов микроорганизмов между группами пациентов (табл.).

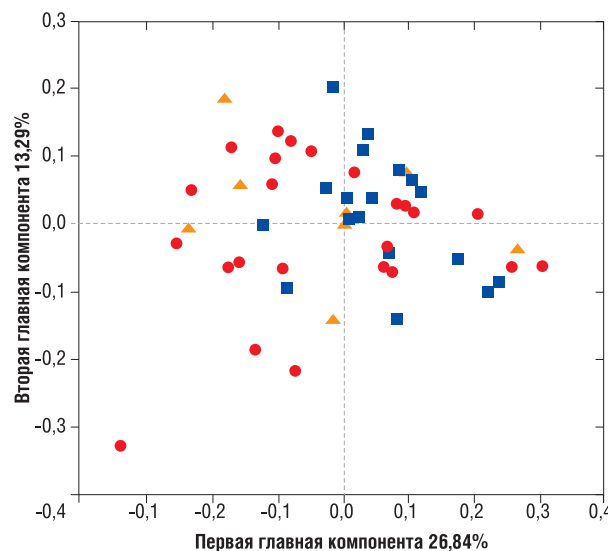


Рис. 5. График анализа главных координат таксономического состава у пациентов с разной степенью выраженности тревоги

Примечание. Синие квадраты — субклинически выраженная тревога, оранжевые треугольники — клинически выраженная, красные кружки — отсутствие тревоги.

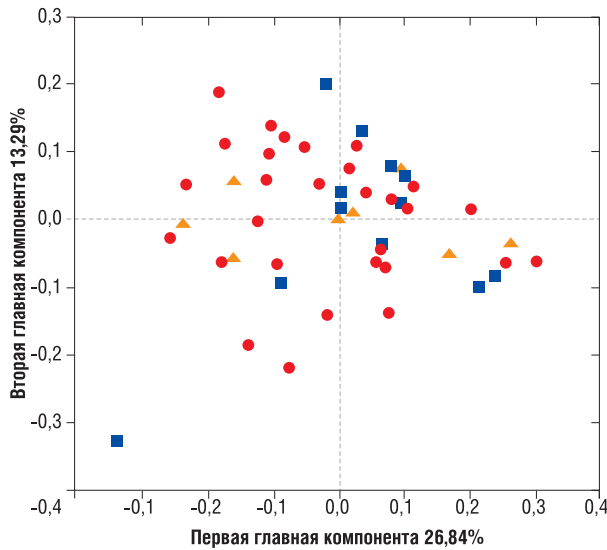


Рис. 6. График анализа главных координат таксономического состава у пациентов с разной степенью выраженности депрессии

Примечание. Синие квадраты — субклинически выраженная депрессия, оранжевые треугольники — клинически выраженная, красные кружки — отсутствие депрессии.

432

На уровне видов микробиота у больных с клинически выраженной тревогой характеризовалась более выраженной представленностью *Clostridium clariflavum*, чем у пациентов с БП без тревоги.

Также были получены различия в представленности на видовом уровне у пациентов с БП в зависимости от степени выраженности депрессии, оцененной по шкале BDI-II. В группе больных с умеренной депрессией отмечали повышение содержания *Christensenella minuta* при сравнении с группой без депрессии. Микробиота больных с умеренной депрессией характеризовалась более выраженной представленностью *Clostridium*

disporicum и *Oscillibacter valericigenes*, чем у больных с легкой депрессией.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В результате исследования обнаружены различия в таксономическом богатстве сообществ и выявлены статистически значимые изменения в представленности некоторых видов микроорганизмов между группами больных с БП с разной степенью выраженности тревоги и депрессии.

Обсуждение основного результата исследования

Таксономическое разнообразие микробиоты кишечника при БП увеличивалось с ростом тревожности, достигая пика при субклинически выраженной тревоге и уменьшаясь при клинически выраженной. Снижение таксономического разнообразия кишечной микробиоты у больных с БП при выраженной тревоге может быть результатом происходящего слабовыраженного воспалительного процесса в кишечнике, который рассматривается рядом исследователей как пусковой фактор агрегации альфа-синуклеина в нейронах кишечника [38, 39].

На сегодняшний день известно, что нейродегенерация может являться следствием распространения воспаления на участки мозга вследствие нарушения гематоэнцефалического барьера из-за хронической эндотоксемии при дисфункции кишечного барьера и формировании устойчивого воспалительного состояния [40].

Известен также тот факт, что при депрессии есть компонент воспаления, и множество бактерий в кишечнике способны вырабатывать специальные короткоцепочечные жирные кислоты, которые способствуют клеточному питанию и выстилают кишечник для уменьшения воспаления. К тому же, как оказалось, при низкой тревожности воспалительные процессы менее выражены, а сильное

Таблица. Различия в представленности бактериальных таксонов у пациентов с болезнью Паркинсона в зависимости от степени выраженности тревоги и депрессии

Вид	Количество образцов в группе пациентов без тревоги	Количество образцов в группе пациентов с клинически выраженной тревогой	Число прочтений в группе пациентов без тревоги	Число прочтений в группе пациентов с клинически выраженной тревогой	logFC	Значения p после коррекции
<i>Clostridium clariflavum</i>	12%	37,5%	8	17	1,9706749	>0,0001
Вид	Количество образцов в группе пациентов без депрессии	Количество образцов в группе пациентов с умеренной депрессией	Число прочтений в группе пациентов без депрессии	Число прочтений в группе пациентов с умеренной депрессией	logFC	Значения p после коррекции
<i>Christensenella minuta</i>	50%	62,5%	28	78	1,62266457	>0,0001
Вид	Количество образцов в группе пациентов с легкой депрессией	Количество образцов в группе пациентов с умеренной депрессией	Число прочтений в группе пациентов с легкой депрессией	Число прочтений в группе пациентов с умеренной депрессией	logFC	Значения p после коррекции
<i>Clostridium disporicum</i>	47%	62,5%	45	1050	3,76244878	>0,0001
<i>Oscillibacter valericigenes</i>	29,4%	50%	5	29	2,14112671	>0,0001

Примечание. Значения p приведены с поправкой на множественное сравнение. Представленность бактерий приведена в логарифмическом виде (LogFC).

воспаление способно привести к повышенной тревожности [41].

Нами также было найдено преобладание у пациентов с БП с умеренной депрессией в сравнении с больными с легкой депрессией бактерии *S. disparicum*. Эта бактерия более характерна для пациентов с болезнью Крона [42], то есть для воспалительного фенотипа.

Кроме того, нами обнаружено более выраженное присутствие в микробиоте пациентов с клинически выраженной тревогой бактерии *S. clariflavum*, для которой еще не было показано ассоциации с этой болезнью и эмоционально-аффективными нарушениями.

В настоящее время существует большое количество данных о способности различных микроорганизмов продуцировать такие нейротрансмиттеры, как глутамат, ацетилхолин, серотонин, дофамин и др., в количествах, которые нередко могут превышать их содержание в сыворотке крови человека. В связи с этим можно предположить участие в регуляции нервно-психической деятельности организма млекопитающих симбиотической кишечной микробиоты за счет накопления определенных нейромедиаторов [43, 44].

При анализе микробиоты больных с умеренной депрессией нами выявлено выраженное повышение представленности *O. valericigenes* в сравнении с пациентами с легкой депрессией (29 и 5 прочтений; $p > 0,0001$). Бактерии *Oscillibacter* способны вырабатывать химическое вещество, которое может действовать в качестве естественного транквилизатора, способного имитировать действие такого нейромедиатора, как гамма-аминомасляная кислота, что в свою очередь может понижать нервную активность мозга и, возможно, приводить к депрессии [45].

Стоит отметить более выраженное присутствие бактерии *S. minuta* в группе больных с умеренной депрессией при сравнении с группой пациентов без депрессии (28 и 78 прочтений соответственно; $p > 0,0001$). Согласно результатам многих исследований, выявлена определенная

взаимосвязь между тяжестью БП и частотой депрессии. Отмечается меньшая частота встречаемости депрессии у пациентов с преимущественно дрожательной формой, чем у пациентов с акинетико-ригидной формой БП [46].

Обнаруженное нами увеличение в микробиоте кишечника бактерии *S. minuta*, вероятно, позволяет предположить наличие связи между количеством этой бактерии и тяжестью БП, а также выраженностью депрессии.

Заключение

Таким образом, установлена определенная взаимосвязь между эмоционально-аффективными нарушениями у пациентов с БП и микробиотой кишечника. Стоит принять во внимание, что в настоящее время накапливаются новые данные, свидетельствующие о возможной роли микробиоты в патогенезе многих нейродегенеративных и психических заболеваний. Поэтому, несмотря на полученные нами неоднозначные результаты, необходимо дальнейшее изучение этой темы для лучшего понимания этиологии и патогенеза БП.

Источник финансирования

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

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Cénit MC, Matzaraki V, Tigchelaar EF, Zhernakova A. Rapidly expanding knowledge on the role of the gut microbiome in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(10):1981–1992. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.05.023.
- Найт Р. *Смотри, что у тебя внутри. Как микробы, живущие в нашем теле, определяют наше здоровье и нашу личность* / Пер. с англ. Е. Валкина. — М.: АСТ Corpus; 2015. 160 p. [Knight R. *Follow your gut: the enormous impact of tiny microbes*. Transl. from English by E. Valkina. Moscow: AST Corpus; 2015. 160 p. (In Russ).]
- Spasova DS, Surh C. Blowing on embers: commensal microbiota and our immune system. *Front Immunol*. 2014;5:318. doi: 10.3389/fimmu.2014.00318.
- Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. The role of the bacterial microbiome in lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7(3):245–257. doi: 10.1586/ers.13.24.
- Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011;141(2):599–609.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.052.
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701–712. doi: 10.1038/nrn3346.
- Heijt RD, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3047–3052. doi: 10.1073/pnas.1010529108.
- Шендеров Б.А. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья // *Метаморфозы*. — 2014. — №5 — С. 72–80. [Shenderov BA. Mikrobная ekologiya cheloveka i ee rol' v podderzhanii zdorov'ya. *Metamorfozy*. 2014;(5):72–80. (In Russ).]
- Шендеров Б.А., Голубев В.Л., Данилов А.Б., Прищепа А.В. Кишечная микробиота человека и нейродегенеративные заболевания // *Поликлиника*. — 2016. — №1–1 — С. 7–13. [Shenderov BA, Golubev VL, Danilov AB, Prishchepa AV. Gut human microbiota and neurodegenerative diseases. *Poliklinika*. 2016;(1–1):7–13. (In Russ).]
- Hill JM, Bhattacharjee S, Pogue AI, Lukiw WJ. The gastrointestinal tract microbiome and potential link to Alzheimer's disease. *Front Neurol*. 2014;5:43. doi: 10.3389/fneur.2014.00043.
- Иллариошкин С.Н. Ранняя диагностика нейродегенеративных заболеваний // *Нервы*. — 2008. — №1 — С. 11–13. [Illarioshkin SN. Rannaya diagnostika neurodegenerativnykh zaboolevaniy. *Nervy*. 2008;(1):11–13. (In Russ).]
- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson's disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2006;68(5):384–386. doi: 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03.
- Маньковский Н.Б., Карабань Н.В. Качество жизни больных болезнью Паркинсона // *Журнал психиатрии и медицинской психологии*. — 2004. — №2 — С. 9–13. [Man'kovskii NB, Kara-

- ban' NV. Kachestvo zhizni bol'nykh boleznyu Parkinsona. *Zhurnal psikiatrii i meditsinskoj psikhologii*. 2004;(2):9–13. (In Russ).]
14. Жукова И.А., Жукова Н.Г., Алифирова В.М. Немоторные проявления болезни Паркинсона // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2009. — Т.8. — №1–2 — С. 136–141. [Zhukova IA, Zhukova NG, Alifirova VM. Nemotornye proyavleniya bolezni Parkinsona. *Bulletin of Siberian medicine*. 2009;8(1–2):136–141. (In Russ).]
 15. Левин О.С., Федорова Н.В. *Болезнь Паркинсона как нейropsychиатрическое заболевание*. В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений*. — М.; 2011. — С. 99–104. [Levin OS, Fedorova NV. *Bolezny' Parkinsona kak neiropsikhiatricheskoe zabolevanie*. In: *Bolezny' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii. Rukovodstvo dlya vrachei po materialam II Natsional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstroistvam dvizhenii*. Moscow; 2011. p. 99–104 (In Russ).]
 16. Нодель М.Р. Депрессия при болезни Паркинсона // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2010. — №4 — С. 11–17. [Nodel MR. Depression in Parkinson's disease. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2010;(4):11–17. (In Russ).]
 17. Мирецкая А.В., Федорова Н.В., Макаров В.В. *Депрессивные расстройства у больных болезнью Паркинсона*. В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений*. — М.; 2008. — С. 97–99. [Miretskaya AV, Fedorova NV, Makarov VV. *Depressivnye rasstroistva u bol'nykh boleznyu Parkinsona*. In: *Bolezny' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii. Rukovodstvo dlya vrachei po materialam I Natsional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstroistvam dvizhenii*. Moscow; 2008. p. 97–99. (In Russ).]
 18. Dooneief G, Mirabello E, Bell K, et al. An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1992;49(3):305–307. doi: 10.1001/archneur.1992.00530270125028.
 19. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:308–312. doi: 10.1136/jnnp.69.3.308.
 20. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. *Депрессия в неврологической практике*. — М.: МИА; 2007. — 208 с. [Vein AM, Voznesenskaya TG, Golubev VL, Dyukova GM. *Depressiya v nevrologicheskoi praktike*. Moscow: MIA; 2007. 208 p. (In Russ).]
 21. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry*. 1992;149:443–454. doi: 10.1176/ajp.149.4.443.
 22. Hubble JP, Cao T, Hassanein RE, et al. Risk factors for Parkinson's disease. *Neurology*. 1993;43(9):1693–1697. doi: 10.1212/wnl.43.9.1693.
 23. Иллариошкин С.Н. *Течение болезни Паркинсона и подходы к ранней диагностике*. В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений*. — М.; 2011. — С. 41–47. [Illarioshkin SN. *Techenie bolezni Parkinsona i podkhody k rannei diagnostike*. In: *Bolezny' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii. Rukovodstvo dlya vrachei po materialam II Natsional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstroistvam dvizhenii*. Moscow; 2011. p. 41–47. (In Russ).]
 24. Fang F, Xu Q, Park Y, Huang X, et al. Depression and the subsequent risk of Parkinson's disease in the NIN-AARP Diet and Health Study. *Mov Disord*. 2010;25(9):1157–1162. doi: 10.1002/mds.23092.
 25. Mosharov E, Larsen K, Kanter E, et al. Interplay between cytosolic dopamine, calcium, and alpha-synuclein causes selective death of substantia nigra neurons. *Neuron*. 2009;62(2):218–229. doi: 10.1016/j.neuron.2009.01.033.
 26. Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197–210. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
 27. Richard IH, Schiffer RB, Kurlan R. Anxiety and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996;8(4):383–392. doi: 10.1176/jnp.8.4.383.
 28. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
 29. Ginting H, Näring G, van der Veld WM, et al. Validating the Beck Depression Inventory-II in Indonesia's general population and coronary heart disease patients. *Int J Clin Health Psychol*. 2013;13(3):235–242. doi: 10.1016/s1697-2600(13)70028-0.
 30. Beck AT, Steer RA, Brown GK, et al. *BDI-II-NL Handleiding [BDI-II-Dutch Manual]*. Lisse: Psychological Corporation; 2002.
 31. Egshatyan LV, Kashtanova DA, Popenko AS, et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. *Endocr Connect*. 2015;5(1):1–9. doi: 10.1530/ec-15-0094.
 32. 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation: Preparing 16S Ribosomal RNA Gene Amplicons for the Illumina MiSeq System [cited 2016 Sep 09]. Available from: <http://web.uri.edu/gsc/files/16s-metagenomic-library-prep-guide-15044223-b.pdf>.
 33. Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods*. 2010;7(5):335–336. doi: 10.1038/nmeth.f.303.
 34. DeSantis TZ, Hugenholtz P, Larsen N, et al. Greengenes, a chimera-checked 16S rRNA gene database and workbench compatible with ARB. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(7):5069–5072. doi: 10.1128/aem.03006-05.
 35. 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;16:1056. doi: 10.1186/s12864-015-2265-y.
 36. Paulson JN, Stine OC, Bravo HC, Pop M. Differential abundance analysis for microbial marker-gene surveys. *Nat Methods*. 2013;10(12):1200–1202. doi: 10.1038/nmeth.2658.
 37. Шток В.Н., Федорова Н.В. *Болезнь Паркинсона*. В кн.: *Руководство по диагностике и лечению / Под ред. Штока В.Н., Ивановой-Смоленской И.А., Левина И.С.* — М.: Медпресс-информ; 2002. — С. 87–124. [Shtok VN, Fedorova NV. *Bolezny' Parkinsona*. In: *Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu*. Ed by Shtok V.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Levin I.S. Moscow: Medpress-inform; 2002. p. 87–124. (In Russ).]
 38. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(10):1351–1360. doi: 10.1002/mds.26307.
 39. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord*. 2015;30(3):350–358. doi: 10.1002/mds.26069.
 40. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Кишечно-мозговая ось. Нейронные и иммунорегуляторные механизмы патологии мозга и кишечника // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2013. — №2 — С. 112–120. [Bondarenko VM, Ryabichenko EV. Intestinal-brain axis. Neuronal and immune-inflammatory mechanisms of brain and intestine pathology. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2013;(2):112–120. (In Russ).]
 41. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355–1359. doi: 10.1126/science.1124234.
 42. Mangin I, Bonnet R, Seksik P, et al. Molecular inventory of faecal microflora in patients with Crohn's disease. *FEMS Microbiol Ecol*. 2004;50(1):25–36. doi: 10.1016/j.femsec.2004.05.005.

43. Shenderov BA. Gut indigenous microbiota and epigenetics. *Microb Ecol Health Dis.* 2012;23:17461. doi: 10.3402/mehd.v23i0.17461.
44. Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(11):1288–1295. doi: 10.1152/ajpgi.00341.2012.
45. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(8):1155–1162. doi: 10.1111/nmo.12378.
46. Starkstein S, Petracca G, Chemerinski E, et al. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998;13(1):29–33. doi: 10.1002/mds.870130109.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Алифорова Валентина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, декан лечебного факультета, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 90-11-01 доб. 17-30, e-mail: v_alifirova@mail.ru, SPIN-код: 3824-1016 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>

Жукова Наталья Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 90-11-01 доб. 17-32, e-mail: znatali@yandex.ru, SPIN-код: 6982-5313 ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6547-6622>

Жукова Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 90-11-01 доб. 17-30, e-mail: irzhukova@inbox.ru, SPIN-код: 1987-1878 ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5679-1698>

Миронова Юлия Сергеевна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 90-11-01 доб. 17-30, e-mail: mir.yuli@mail.ru, SPIN-код: 1725-4803 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3834-5923>

Петров Вячеслав Алексеевич, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2 г, стр. 18, тел.: +7 (3822) 90-11-01 доб. 16-35, e-mail: vyacheslav.a.petrov@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5205-9739>

Ижболдина Ольга Петровна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2 тел.: +7 (3822) 90-11-01 доб. 17-30, e-mail: olga.izhboldina@inbox.ru, SPIN-код: 1642-4760 ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3705-9615>

Титова Марина Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 90-11-01 доб. 17-30, e-mail: titovam82@list.ru, SPIN-код: 8509-7507 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0080-3765>

Латыпова Алина Викторовна, ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 90-11-01 доб. 17-30, e-mail: lina.lae@gmail.com, SPIN-код: 3018-8453 ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0676-3968>

Никитина Мария Анатольевна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 90-11-01 доб. 17-30, e-mail: nikitina_ma@mail.ru, SPIN-код: 6870-2400 ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2614-207X>

Дорофеева Юлия Борисовна, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 51-49-67, e-mail: julia.dorofeeva25@gmail.com, SPIN-код: 9890-8870

Салтыкова Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2 г, стр. 18, тел.: +7 (3822) 51-49-67, e-mail: ira.salticova@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0457-5392>

Тягт Александр Викторович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биоинформатики ФГБН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» ФМБА России
 Адрес: 107023, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1 а, e-mail: at@niifhm.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7358-2537>

Кострюкова Елена Сергеевна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией постгеномных исследований в биологии ФГБН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» ФМБА России, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета
 Адрес: 107023, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1 а, e-mail: el-es@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0457-6803>

Сазонов Алексей Эдуардович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель проректора по управлению научной политикой и организации научных исследований ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
 Адрес: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, e-mail: sazonov_al@mail.ru, SPIN-код: 6177-6729