

Возможная роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в патогенезе болезни Паркинсона

В.М. АЛИФИРОВА*, Н.Г. ЖУКОВА, И.А. ЖУКОВА, А.В. ЛАТЫПОВА, М.А. ТИТОВА, Ю.С. МИРОНОВА, О.П. ИЖБОЛДИНА, М.А. НИКИТИНА, В.А. ПЕТРОВ

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск, Россия

Микробиота — совокупность населяющих организм человека микроорганизмов, вирусов, простейших и др. Между микробиотическим сообществом и организмом человека в процессе эволюции установились прочные физиологические связи, нарушение которых может приводить не только к изменению функций ЦНС, но и развитию нейродегенеративных заболеваний. Представленный обзор посвящен общим и частным аспектам влияния микрофлоры желудочно-кишечного тракта на патогенез болезни Паркинсона (БП). На фоне изложения имеющихся теорий и моделей связи между микрофлорой кишечника и структурами головного мозга при БП, привлечено внимание к нейрохимическому и иммунологическому аспектам проблемы.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, болезнь Паркинсона, микробиота, микрофлора, желудочно-кишечный тракт.

A role of the gastrointestinal tract microbiota in the pathogenesis of Parkinson's disease

V.M. ALIFIROVA, N.G. ZHUKOVA, I.A. ZHUKOVA, A.V. LATYPOVA, M.A. TITOVA, YU.S. MIRONOVA, O.P. IZHBOLDINA, M.A. NIKITINA, V.A. PETROV

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Microbiota is a community of microorganisms, viruses, protozoa, colonizing the gut. There are tight phylogenetic relationships between the gut microbiota and the human body, the disturbance of which may lead to the CNS dysfunction as well as to the development of neurodegenerative diseases. This review focuses on general and specific aspects of the influence of gut microbiota on the pathogenesis of Parkinson's disease (PD). Current theories and models of the relationship between microbiota and brain structures in PD are presented with a specific focus on neurochemical and immunological aspects of the problem.

Keywords: neurodegenerative diseases, Parkinson's disease, microbiota, microflora, the gastrointestinal tract.

Болезнь Паркинсона (БП) — одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний. Выявляемость БП в развитых странах составляет 14 на 100 000 человек в год, а при исследовании группы лиц 65 лет и старше — 160 на 100 000. Распространенность БП среди людей старше 60—65 лет составляет от 167 до 5703 на 100 000 населения [1].

Известно, что симптоматика БП складывается из моторных (дрожание, ригидность, постуральные нарушения) и немоторных симптомов (депрессия, тревога, обсессивно-компульсивные расстройства, психозы, нарушения сна, вегетативные нарушения и др.) [2]. Если первые можно считать достаточно изученными и фармакологически относительно контролируруемыми, то немоторные проявления болезни изучены меньше, хотя они по данным одного из последних исследований [3], встречаются у 40% не получавших лечение пациентов уже на ранних стадиях БП и являются у них основными детерминантами снижения качества жизни.

Некоторые симптомы БП стали привлекать к себе большое внимание и в аспекте изучения патогенеза заболевания, в частности при рассмотрении возможной роли микробиоты в механизме развития нейродегенеративных болезней [4].

Под термином микробиота понимается совокупность населяющих организм человека микробов, вирусов, простейших и грибов [4]. Обобщенный геном этих организмов — метагеном — составляют геномы порядка 100 триллионов бактериальных клеток, принадлежащих более чем 900 различным видам. По размеру метагеном превосходит геном человека в 150 раз и более [5]. Между организмом и населяющими его микроорганизмами в ходе эволюции установились прочные физиологические связи, обеспечивающие их динамическое равновесие. Микробиота участвует в стимуляции и поддержании на должном уровне функции иммунной системы, синтезе витаминов и медиаторов, а также в процессе пищеварения [6, 7].

В рассматриваемой области все больше внимания привлекает влияние микробиотических сообществ, в

частности микробиоты кишечника на функциональное состояние ЦНС. Так, имеются данные [18], что при изменении микробиоты кишечника модифицируется активность ЦНС [8] и изменяется ее ответ на стресс [9]. Согласно современным представлениям [10, 11], связь между работой мозга и составом микробиоты возникла в процессе эволюционного развития и она имеется у многих представителей многоклеточных, в том числе и у человека.

Вовлечение кишечника в патологический процесс при БП отмечал еще сам Дж. Паркинсон в известной монографии (1817), посвященной этому заболеванию. Наиболее характерными особенностями он считал запор и дефекационную дисфункцию (цит. по [12]). Жалобы больных обычно включают замедленное опорожнение желудка (гастропарез), раннее насыщение, анорексию, чувство переполнения в эпигастрии, тошноту и рвоту. По данным некоторых авторов [13], замедленное опорожнение желудка более выражено у пациентов с БП, не получавших противопаркинсонические препараты, и на поздних стадиях БП. Электрогастрография позволяет выявить дизритмию желудочной моторики, при этом выраженность нарушений не зависит от возраста, пола и наличия жалоб со стороны ЖКТ, однако положительно коррелирует с выраженностью ригидности и тремора. При изучении препрандиальной двигательной активности [14] была выявлена положительная связь между дизритмией, длительностью заболевания, приемом препаратов леводопы и моторными флюктуациями.

Распространенность констипации при БП варьирует от 20 до 29% (что значительно превосходит распространенность данного симптома в контрольной группе), их тяжесть коррелирует с продолжительностью и тяжестью заболевания. Некоторые исследователи [15, 16] отмечают, что запоры могут манифестировать задолго до развития моторных проявлений БП, и относят их к факторам риска.

Приведенные клинические данные делают необходимым рассмотреть физиологические основы нервной регуляции функции ЖКТ. Здесь прежде всего нужно отметить выделение внутреннего и внешнего компонентов, которые действуют скоординированно за счет многочисленных локальных и энтерально-центральных рефлекторных связей, обеспечивая контроль моторики, секреции ферментов и биологически активных веществ, регуляцию местного кровотока, взаимодействие с иммунной системой и даже состав микрофлоры кишечника.

Внешняя иннервация ЖКТ осуществляется парасимпатическим и симпатическим отделами вегетативной нервной системы. Парасимпатический отдел нервной системы реализует свое влияние через абдоминальный отдел блуждающего нерва, содержащий около 40–50 тыс. чувствительных и двигательных нервных волокон. Чувствительный компонент представлен механорецепторами слизистой, хеморецепторами, рецепторами растяжения пищевода, желудка, проксимального отдела тонкой кишки, а также нервными окончаниями капсулы печени и поджелудочной железы. Менее значительна иннервация дистального отдела тонкой и начальных отделов толстой кишки. Основными эфферентными проводниками являются немиелинизированные волокна типа С в составе большого внутреннего и поясничного внутренностного нервов, нервные окончания которых разветвляются в слизистом и подслизистом слоях кишечника, вокруг артериол. Хроническое воспаление ЖКТ вызывает сенсби-

лизацию нейронов спинного мозга, получающих сигналы из данной области. Информация о составе кишечного содержимого поступает посредством энтерохромаффинных клеток слизистой, выделяющих ваготропные гормоны, что важно для определения нутриентов и потенциально ядовитых веществ. Блуждающий нерв участвует в регуляции аппетита и чувства насыщения, пищеводной моторики, сократительной активности мышечного слоя, секреции соляной кислоты, кишечных и панкреатических ферментов. Напомним, что двигательные волокна блуждающего нерва берут начало в дорзальном и двойном ядрах, большинство аксонов которых формируют синапсы на клетках энтеральных ганглиев, но некоторые непосредственно иннервируют поперечнополосатые мышцы пищевода. Основная их функция — контроль моторики пищевода, расслабление нижнего пищеводного сфинктера и превратника для прохождения пищи, контроль секреции желудка и экзокринной части поджелудочной железы. Симпатическая иннервация ЖКТ имеет четыре основных точки приложения: межмышечные ганглии, подслизистые ганглии, кровеносные сосуды и мышцы сфинктеров. Тела преганглионарных симпатических нейронов расположены в интермедиомедиальных колонках серого вещества спинного мозга, постганглионарные симпатические вазоконстрикторные нейроны — в симпатической цепочке и превертебральных ганглиях. Нейроны последних отдают аксоны к межмышечным и подслизистым ганглиям энтеральной нервной системы. Действие их в обоих случаях оказывается ингибирующим, стимуляция симпатических волокон вызывает замедление прохождения кишечного содержимого и снижает секреторную активность желез слизистой оболочки, а также сокращение сфинктеров ЖКТ.

Внутренняя, т.е. собственно энтеральная нервная система насчитывает около 200–600 млн организованных в ганглии нервных клеток. Энтеральную нервную систему подразделяют на межмышечное (Ауэрбаха) и подслизистое (Мейсснера) сплетения, образующие непрерывные сети на протяжении всего ЖКТ. Роль энтеральной нервной системы в регуляции перистальтики, секреции и других функций нарастает в дистальном направлении, с чем, вероятно, и связана высокая распространенность запоров среди пациентов с БП.

В поисках причинно-следственной связи нарушений двигательной функции кишечника с нейродегенеративным процессом были выдвинуты две основные теории, соответственно отводящие ведущую роль расстройствам центральной и периферической регуляции двигательной функции кишечника.

Что касается «центральной» теории, то она опирается на результаты опытов на животных, в которых было показано, что стимуляция D1- и D2-дофаминовых рецепторов агонистами, введенными в желудочки мозга, вызывает активацию моторики кишечника. Подтверждением центрального генеза являлось и то, что местное интраперитонеальное введение агонистов дофаминовых рецепторов не вызывало подобной реакции. Было высказано предположение о том, что координация моторики кишечника осуществляется ядром Баррингтона в *locus ceruleus* моста мозга. Другие центры, вероятно, принимающие участие в регуляции моторики ЖКТ, связаны с эффекторными нейронами стенки кишки посредством блуждающего нерва, и включают дорзальное ядро блуждающего

нерва, парное ядро, ядро одиночного пути, *area postrema* [17, 18].

Подтверждением «периферической» гипотезы могут служить обнаруженные большим числом исследователей [19—23] изменения энтеральной нервной системы (ее межмышечного и подслизистого сплетений) и, в частности, найденные в нервных волокнах и дофаминергических нейронах агрегаты альфа-синуклеина. Так, при БП нейродегенеративный процесс не ограничивается мозгом, а распространяется на периферическую нервную систему. Отмечена дегенерация нейронов, иннервирующих сердце, ЖКТ, слюнные железы, надпочечники и ряд других периферических органов [24, 25]. Наиболее ранним предвестником, возникающим за 10—15 лет до дебюта заболевания, является вовлечение парасимпатических нейронов подслизистого слоя кишечника. Было установлено, что агрегаты альфа-синуклеина обнаруживаются в биоптатах кишечника до манифестации моторных симптомов. При патологоанатомических исследованиях выявлено значимое сокращение популяции дофаминергических нейронов в межмышечном сплетении у пациентов с БП по сравнению со здоровыми и пациентами с идиопатическими запорами. В одном из исследований [21] было показано повышение проницаемости кишечной стенки у больных с недавно диагностированной БП по сравнению с контрольной группой, а также повышенное содержание бактерий кишечной группы в собственной пластинке слизистой и сниженное содержание липополисахарид-связывающего протеина плазмы. Повышенная проницаемость кишечной стенки тесно коррелировала с содержанием альфа-синуклеина и 3-нитротирозина (маркер оксидативного стресса) в подслизистом нервном сплетении сигмовидной кишки больных, что определялось иммуногистохимическими методами.

В нормальных условиях слизистая оболочка кишечника, слизь и интестинальная флора представляют собой надежный барьер, обеспечивающий механическую и иммунологическую защиту организма от поступающих извне патогенов. Дисфункция одного из структурных компонентов барьера под действием острого или хронического физического или психологического стресса, ведущих к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, может привести к повышению его проницаемости для антигенов и токсинов, продуцируемых в том числе комменсальными бактериями. Так, циркулирующий в крови липополисахарид кишечного происхождения сам может предрасполагать к развитию системного воспаления, стимулируя продукцию цитокинов моноцитами и макрофагами посредством активации ядерного фактора κB (NF κB) [26], вызывать активацию эндотелия и астроглии головного мозга и приводить к развитию нейровоспаления [27].

Одним из главных признаков и причин нейродегенерации в клетках нервной системы при БП является накопление отложений белка альфа-синуклеина в составе телец Леви. Альфа-синуклеин — белок, в норме экспрессируемый в нейронах центральной и периферической нервной системы и участвующий в нейротрансдукции. У человека существует 4 изоформы этого белка: альфа-синуклеин-140, альфа-синуклеин-126, альфа-синуклеин-112 и альфа-синуклеин-98 [9, 10]. Из них наибольшей патогенностью, т.е. способностью образовывать нерастворимые агрегаты, отличаются варианты белка альфа-синукле-

ин-112 и альфа-синуклеин-98 [11]. Существует предположение о прионном характере агрегатов синуклеина в связи со способностью агрегатов белка при их распространении вызывать гибель клеток [28, 29].

В соответствии с теорией Н. Браак и соавт. [22], распространение агрегатов синуклеина происходит от периферии к центру. Предполагают [24, 30], что альфа-синуклеин-ассоциированная патология начинается в ольфакторном эпителии или субмукозном слое кишечника, откуда распространяется по нервным волокнам. На начальной стадии вовлечения в дегенеративный процесс ЦНС агрегаты альфа-синуклеина обнаруживаются в дорсальном моторном ядре блуждающего нерва.

В настоящее время в литературе большое внимание уделяется уточнению механизмов, посредством которых осуществляется связь между ЦНС и микрофлорой кишечника. При этом имеют в виду не только взаимодействие микрофлоры с нервными структурами кишечника (афференты блуждающего нерва, тораколумбальных и люмбосакральных спинальных нервов и энтеральной нервной системы), но действие нейротропных субстанций, поступающих в системный кровоток.

Афферентный сенсорный путь включает биполярные нейроны узлового ганглия, дендриты которых заканчиваются в различных слоях кишечной стенки тремя видами нервных окончаний, а аксоны направляются в ствол головного мозга, заканчиваясь на нейронах ядра одиночного пути, осуществляющего интеграцию сенсорной информации, поступающей из кишечника. Нейроны ядра имеют обширные связи с различными отделами головного мозга, включая продолговатый мозг и кору, участвуют в регуляции энергетического баланса, обмена глюкозы и воспаления [30, 31]. Предполагают [32], что воздействие интерлейкина-1 β и липополисахарида грамотрицательных бактерий на афференты блуждающего нерва может играть определенную роль в формировании поведения, характеризующегося депрессией, тревогой, потерей аппетита, сонливостью и гипералгезией. Это предположение соответствует наблюдениям о положительном терапевтическом эффекте электростимуляции блуждающего нерва на течение депрессии [32]. Афференты блуждающего нерва обладают также противовоспалительным действием, осуществляющимся посредством влияния на никотиновые рецепторы иммунных клеток лимфатического аппарата кишечника, ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов и регуляции функции CD4 $^+$ T-лимфоцитов [30]. Таким образом, представляется вероятным вагус-опосредованное участие микрофлоры в регуляции настроения.

Существует мнение [33], что воздействие микроорганизмов кишечника на ЦНС может быть также обусловлено иммунными механизмами: взаимодействием PAMP (pathogen-associated molecular patterns) с Toll-подобными рецепторами иммунокомпетентных клеток, модулирующим экспрессию провоспалительных цитокинов и хемокинов (TNF α , интерлейкины-1 β , -1, -6), способных проникать через гематоэнцефалический барьер в цереброспинальную жидкость или индуцировать выработку цитокинов клетками барьера с последующим поступлением в паренхиму мозга и развитием нейровоспаления [30].

Несмотря на накапливающиеся постоянно новые данные, свидетельствующие о возможной роли микробиоты в патогенезе нейродегенеративных болезней, реальный

вклад симбиотических микроорганизмов в работу ЦНС человека и, в частности, влияние на развитие заболеваний нервной системы, еще требует дальнейшего тщательного изучения, особенно в иммунологическом аспекте.

Для заболеваний ЦНС, имеющих выраженный аутоиммунный компонент, роль микробиоты показана довольно ясно и заключается в изменении иммунологических параметров организма, активности и фенотипа иммунных клеток, молекулярной мимикрии [35]. В ходе изучения этиологии и патогенеза рассеянного склероза на модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелимита было показано, что микробиота необходима для развития иммунологического повреждения мозга и начала заболевания. У трансгенных мышей линии MOG92-106 TCR экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит начинался только при наличии бактериальной обсемененности, тогда как у гнотобиотных мышей той же линии заболевание не развивалось [36]. Данный факт, по-видимому, связан с нарушением иммунитета, вероятнее всего со снижением активности Th17 лимфоцитов и В-клеток у гнотобиотов [37]. При этом колонизация гнотобиотных мышей нитчатными бактериями восстанавливала восприимчивость к болезни, однако, последующее заражение бактериями вида *Bifidobacterium animalis* снижало выраженность симптомов [38]. При острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии Гийена—Барре пусковым фактором заболевания считается перенесенное инфекционное заболевание, вызванное такими патогенными микроорганизмами, как *Haemophilus pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* [39]. Однако на повышение риска дебюта данного заболевания влияет и микробиота (непатогенная флора). В частности, доказано влияние бактерий вида *Campylobacter jejuni* [40].

Для заболеваний ЦНС, протекающих без вовлечения иммунного компонента, также показано значение факторов микробиоты. Так, при расстройствах аутистического спектра наблюдаются дисбаланс *Bacteroidetes* и *Firmicutes* и нарушение соотношения *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Sutterella*, *Prevotella* и *Ruminococcus* [41]. Интересно, что на значение ванкомицина при данных расстройствах на некоторое время вызывает регресс симптоматики [42].

Что касается БП, то у лиц с БП найдены снижение числа *Prevotellaceae* и рост числа *Lactobacillaceae* в микробиоте кала по сравнению со здоровыми [43]. Кроме того, в сравнительном исследовании микробиоты слизистой сигмовидной кишки и фекалий у лиц с БП и группы контроля показано снижение содержания таких бактерий с противовоспалительной активностью, как *Blautia*, *Coprococcus*, и *Roseburia* в сочетании с повышением провоспалительного компонента флоры — протеобактерий рода *Ralstonia* [44]. При объяснении данной ассоциации возможно обсуждение двух моделей взаимодействия микробиоты и организма человека — микробиота как биомаркер и микро-

биота как предиктор заболевания. Согласно первой модели, изменения в составе микробиоты являются отражением нарушений функционирования нейронов периферической нервной системы, возникающими вследствие заболевания. Нейродегенеративные изменения в периферических вегетативных нейронах кишечника при латентном течении БП приводят к нарушению моторной функции и трофики кишечной стенки [45]. Вследствие нарушения трофики стенки кишечника изменяется деятельность местной иммунной системы [46], что в сочетании с измененной моторной функцией кишечника приведет к сдвигу таксономической композиции флоры. Вторая модель описывает ситуацию, при которой микробиота кишечника является одним из факторов, вызывающих агрегацию альфа-синуклеина и инициацию нейродегенеративного процесса [43, 47]. Известно, что хроническое воспаление может являться фактором повышения экспрессии и запуска мисфолдинга альфа-синуклеина [48]. В связи с этим представляет интерес обнаруженное снижение противовоспалительных и повышение провоспалительных компонентов микробиоты кишечника у больных БП [44]. Более того, известно, что альфа-синуклеин способен перемещаться по нервным волокнам путем ретроградного аксонального транспорта, что потенциально является одним из патогенетических механизмов, вызывающих распространение телец Леви по нервной системе [49]. Таким образом, можно предположить, что при хроническом воспалении, вызванном нарушением состава микробиоты, в кишечнике у людей с генетической предрасположенностью к преимущественной экспрессии патогенных форм альфа-синуклеина образуются агрегаты, способные к транспорту в краниальном направлении и запуску формирования телец Леви в клетках нервной системы, в том числе и головного мозга. Данное предположение может объяснить факт преимущественного одностороннего поражения мозга в начале болезни, поскольку более вероятно, что агрегаты альфа-синуклеина первоначально дойдут до одного из полушарий головного мозга. Обе модели участия микробиоты в патогенезе БП вряд ли правомерно рассматривать изолированно, более вероятно их сочетание. Однако до сих пор нет четкого ответа на вопрос о том, что является причиной первичного изменения в составе микробиоты кишечника, вызывающего описанные выше события.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014—2020 гг.» (соглашение о предоставлении субсидии №14.604.21.0150 от 01.12.14, уникальный идентификатор RFMEFI57614X0150).

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Wirdefeldt K, Adami H-O, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(1):1-58. doi: 10.1007/s10654-011-9581-6
- Kaufmann H, Nahm K, Purohit D, Wolfe D. Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2004;63(6):1093-1095. http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000138500.73671.dc
- Zis P, Martinez-Martin P, Sauerbier A et al. Non-motor symptoms burden in treated and untreated early Parkinson's disease patients: argument for non-motor subtypes. *Eur J Neurol.* 2015;22(8):1145-1150. doi: 10.1111/ene.12733
- Pfeiffer R. Intestinal Dysfunction in Parkinson's Disease. In: Pfeiffer R, Bodis-Wollner I, eds. *Parkinson's Disease and Nonmotor Dysfunction.* Current Clinical Neurology. Humana Press; 2013;155-171. doi: 10.1007/978-1-60761-429-6_10

5. Goetze O, Nikodem A, Wiczorek J et al. Predictors of gastric emptying in Parkinson's disease. *Neurogastroenterology & Motility*. 2006;18(5):369-375. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00780.x
6. Goetze O, Wiczorek J, Mueller T, Przuntek H, Schmidt WE, Woitalla D. Impaired gastric emptying of a solid test meal in patients with Parkinson's disease using 13C-sodium octanoate breath test. *Neuroscience Letters*. 2005;375(3):170-173. doi: 10.1016/j.neulet.2004.11.007
7. Abbott RD, Petrovitch H, White LR 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
8. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2012;72(6):893-901. doi: 10.1002/ana.23687
9. Pavcovich LA, Yang M, Miselis RR, Valentino RJ. Novel role for the pontine micturition center, Barrington's nucleus: evidence for coordination of colonic and forebrain activity. *Brain research*. 1998;784(1):355-361. doi: 10.1016/S0006-8993(97)01178-5
10. Valentino RJ, Miselis RR, Pavcovich LA. Pontine regulation of pelvic viscera: pharmacological target for pelvic visceral dysfunctions. *Trends in pharmacological sciences*. 1999;20(6):253-260. doi: 10.1016/S0165-6147(99)01332-2
11. Kim YS. Accumulation of Alpha-synuclein Causes Colonic Dysmotility Independently of Enteric Nervous Damage in the Early Stage of Parkinson's Disease (Neurogastroenterol Motil 2012;24:425-436). *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2013;19(2):264-266. doi: 10.5056/jnm.2013.19.2.264
12. Masuda H, Asahina M, Oide T et al. Antemortem detection of colonic α -synuclein pathology in a patient with pure autonomic failure. *J Neurol*. 2014;261(12):2451-2452. doi: 10.1007/s00415-014-7529-y
13. Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH et al. Increased Intestinal Permeability Correlates with Sigmoid Mucosa alpha-Synuclein Staining and Endotoxin Exposure Markers in Early Parkinson's Disease. *PLoS ONE*. 2011;6(12):28032. doi: 10.1371/journal.pone.0028032
14. Malek N, Swallow D, Grosset KA, Anichtchik O, Spillantini M, Grosset DG. Alpha-synuclein in peripheral tissues and body fluids as a biomarker for Parkinson's disease — a systematic review. *Acta Neurologica Scandinavica* 2014;130(2):59-72. doi: 10.1111/ane.12247
15. Beach TG, Adler CH, Sue LI et al. Multi-organ distribution of phosphorylated α -synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta neuropathologica*. 2010;119(6):689-702. doi: 10.1007/s00401-010-0664-3
16. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. 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
17. Goldstein DS, Sewell L, Holmes C. Association of anosmia with autonomic failure in Parkinson disease. *Neurology*. 2010;74(3):245-251. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ca014c
18. Hill JM, Clement C, Pogue AI, Bhattacherjee S, Zhao Y, Lukiw WJ. Pathogenic microbes, the microbiome, and Alzheimer's disease (AD). *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014;6:127. doi: 10.3389/fnagi.2014.00127
19. Grab DJ, Chakravorty SJ, van der Heyde H, Stins MF. How can microbial interactions with the blood — brain barrier modulate astroglial and neuronal function? *Cellular Microbiology*. 2011;13(10):1470-1478. doi: 10.1111/j.1462-5822.2011.01661.x
20. Lema Tomé CM, Tyson T, Rey NL, Grathwohl S, Britschgi M, Brundin P. Inflammation and α -Synuclein's Prion-like Behavior in Parkinson's Disease—Is There a Link? *Molecular Neurobiology*. 2012;47(2):561-574. doi: 10.1007/s12035-012-8267-8
21. Visanji NP, Brooks PL, Hazrati L-N, Lang AE. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta Neuropathologica Communications*. 2013;1:2-2. doi: 10.1186/2051-5960-1-2
22. Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 24(2):197-211. doi: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9
23. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. The role of the bacterial microbiome in lung disease. *Expert Review of Respiratory Medicine*. Informa UK Limited; 2013;7(3):245-257. doi: 10.1586/ers.13.24
24. Spasova DS, Surh CD. Blowing on Embers: Commensal Microbiota and Our Immune System. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:318. doi: 10.3389/fimmu.2014.00318
25. Bittinger K, Charlson ES, Loy E et al. Improved characterization of medically relevant fungi in the human respiratory tract using next-generation sequencing. *Genome biology*. 2014;15(10):487. doi: 10.1186/s13059-014-0487-y
26. Montiel-Castro AJ, González-Cervantes RM, Bravo-Ruiseco G, Pacheco-López G. The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 2013;7:70. doi: 10.3389/fnint.2013.00070
27. Sudo N, Chida Y, Aiba Y et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic — pituitary — adrenal system for stress response in mice. *The Journal of Physiology*. 2004;558(1):263-275. doi: 10.1113/jphysiol.2004.063388
28. Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Microbial genes, brain & behaviour — epigenetic regulation of the gut — brain axis. *Genes, Brain and Behavior*. 2014;13(1):69-86. doi: 10.1111/gbb.12109
29. Luna RA, Foster JA. Gut brain axis: diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression. *Current opinion in biotechnology*. 2015;32:35-41. doi: 10.1016/j.copbio.2014.10.007
30. Daulatzai M. Chronic Functional Bowel Syndrome Enhances Gut-Brain Axis Dysfunction, Neuroinflammation, Cognitive Impairment, and Vulnerability to Dementia. *Neurochem Res*. 2014;39(4):624-644. doi: 10.1007/s11064-014-1266-6.
31. Forsythe P, Bienenstock J, Kunze W. Vagal Pathways for Microbiome-Brain-Gut Axis Communication. In: Lyte M, Cryan JF, eds. *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease*. Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer New York; 2014;115-133. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_5
32. Marangell LB, Rush AJ, George MS et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes. *Biological Psychiatry*. 2002;51(4):280-287. doi: 10.1016/S0006-3223(01)01343-9
33. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Di Mauro A, Francavilla R. Microbiota Involvement in the Gut—Brain Axis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013;57. doi: 10.1097/01.mpg.0000441927.20931.d6
34. Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD. Passage of Cytokines across the Blood-Brain Barrier. *Neuroimmunomodulation*. 1995;2(4):241-248. doi: 10.1159/000097202
35. Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain, behavior, and immunity*. 2014;38:1-12. doi: 10.1016/j.bbi.2013.12.015
36. Berer K, Mues M, Koutouros M et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*. 2011;479(7374):538-541. doi: 10.1038/nature10554
37. Berer K, Wekerle H, Krishnamoorthy G. B cells in spontaneous autoimmune diseases of the central nervous system. *Molecular immunology*. 2011;48(11):1332-1337. doi: 10.1016/j.molimm.2010.10.025
38. Ezendam J, De Klerk A, Gremmer ER, Van Loveren H. Effects of Bifidobacterium animalis administered during lactation on allergic and autoimmune responses in rodents. *Clinical & Experimental Immunology*. 2008;154(3):424-431. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03788.x

39. Ochoa Repáraz J, Mielcarz DW, Begum Haque S, Kasper LH. Gut, bugs, and brain: role of commensal bacteria in the control of central nervous system disease. *Annals of neurology*. 2011;69(2):240-247. doi: 10.1002/ana.22344
40. Kishan Kumar Nyati, Roopanshi Nyati. Role of *Campylobacter jejuni* Infection in the Pathogenesis of Guillain-Barré Syndrome: An Update. *BioMed Research International*. 2013;13. doi: 10.1155/2013/852195
41. Kang D-W, Park JG, Ilhan ZE, Wallstrom G, LaBaer J, Adams JB et al. Reduced Incidence of Prevotella and Other Fermenters in Intestinal Microflora of Autistic Children. Gilbert JA, editor. *PLoS ONE*. Public Library of Science (PLoS); 2013;8(7):68322. doi: 10.1371/journal.pone.0068322
42. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Vaisanen M-L et al. Short-Term Benefit From Oral Vancomycin Treatment of Regressive-Onset Autism. *Journal of Child Neurology SAGE Publications*. 2000;15(7):429-435. doi: 10.1177/088307380001500701
43. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB 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
44. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015;30(10):1351-1360. doi: 10.1002/mds.26307
45. Natale G, Pasquali L, Ruggieri S, Paparelli A, Fornai F. Parkinson's disease and the gut: a well known clinical association in need of an effective cure and explanation. *Neurogastroenterology & Motility*. 2008;20(7):741-749. doi: 10.1111/j.1365-2982.2008.01162.x
46. Willemze RA, Luyer MD, Buurman WA, de Jonge WJ. Neural reflex pathways in intestinal inflammation: hypotheses to viable therapy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2015. doi: 10.1038/nrgastro.2015.56
47. Vizcarra JA, Wilson Perez HE, Espay AJ. The power in numbers: gut microbiota in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015;30(3):296-298. doi: 10.1002/mds.26116
48. Olanow CW, Wakeman DR, Kordower JH. Peripheral alpha-synuclein and Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2014;29(8):963-966. doi: 10.1002/mds.25966
49. Ulusoy A, Rusconi R, Pérez Revuelta BI et al. Caudo-rostral brain spreading of α -synuclein through vagal connections. *EMBO molecular medicine*. 2013;5(7):1119-1127. doi: 10.1002/emmm.201302475