

Л. П. Терещенко, Н. П. Волошина
МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Л. П. Терещенко, Н. П. Волошина
Мікробіота кишечника і аутоімунні захворювання
(Огляд літератури)

L. Tereshchenko, N. Voloshyna
Gut microbiota and autoimmune diseases
(Literature review)

Аутоиммунные заболевания — хронические прогрессирующие процессы, связанные с нарушением функций центральных и периферических структур нервной системы. Понимание происходящих процессов внутри организма существенно изменилось благодаря современным технологиям, позволившим выявить тесную взаимосвязь кишечника с нервной, эндокринной, иммунной системами человека. Считается, что в основе большинства хронических заболеваний мультифакторной природы лежат изменения видового разнообразия микробиоты кишечника, которые приводят к необратимым поломкам гомеостаза макроорганизма. Дисфункция, связанная с нарушением качественного и количественного состава микробиоты кишечника, изменяет метаболическую активность и способствует развитию хронического воспаления. Многие авторы научных статей проводили анализ данных о роли кишечной микробиоты в развитии аутоиммунных заболеваний и показаны возможные пути коррекции. Ряд вопросов, касающихся взаимодействия макро- и микроорганизмов, активно изучаются и требуют дальнейшего уточнения. Важным являются изменения иммунного статуса организма человека, которые происходят при перестройке микробиома кишечника у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Компенсация дисбаланса питания, кишечной микробиоты, а также двигательной активности, адекватных возрасту и условиям жизни, позволяет обеспечить энергетический гомеостаз и является перспективным направлением профилактики развития и снижения темпов прогрессирования аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: микробиота кишечника, аутоиммунные заболевания, иммунная дисфункция, гомеостаз, пробиотики, модификация образа жизни

Аутоімунні захворювання — хронічні прогресуючі процеси, пов'язані з порушенням функцій центральних і периферичних структур нервової системи. Розуміння процесів, що відбуваються всередині організму, істотно змінилося завдяки сучасним технологіям, що дали змогу виявити міцний взаємозв'язок кишечника з нервовою, ендокринною, імунною системами людини. Вважається, що в основі більшості хронічних захворювань мультифакторної природи лежать зміни видового різноманіття микробиоти кишечника, які призводять до незворотних поломок гомеостазу макроорганізму. Дисфункція, пов'язана з порушенням якісного і кількісного складу микробиоти кишечника, змінює метаболічну активність і сприяє розвитку хронічного запалення. Багато авторів наукових статей проводили аналіз даних про роль кишкової микробиоти в розвитку аутоімунних захворювань і показані можливі шляхи корекції. Низка питань, що стосуються взаємодії макро- і мікроорганізмів, активно вивчаються і потребують подальшого уточнення. Важливим є зміни імунного статусу організму людини, які відбуваються при перебудові микробиома кишечника у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями. Компенсація дисбалансу харчування, кишкової микробиоти, а також рухової активності, адекватних віку і умовам життя, дає змогу забезпечити енергетичний гомеостаз і є перспективним напрямком профілактики розвитку і зниження темпів прогресування аутоімунних захворювань.

Ключові слова: микробиота кишечника, аутоімунні захворювання, імунна дисфункція, гомеостаз, пробиотики, модифікація способу життя

Autoimmune diseases are chronic progressive processes associated with dysfunction of the central and peripheral structures of the nervous system. The understanding of the processes taking place inside the body has changed significantly thanks to modern technologies, which made it possible to identify the close relationship of the intestine with the nervous, endocrine, and immune systems of a person. It is believed that the majority of chronic diseases of multifactorial nature are based on changes in the species diversity of the gut microbiota, which leads to irreversible damage to the homeostasis of the microorganism.

Dysfunction associated with changes in the composition, diversity and metabolic activity of the gut microbiota leads to the development of inflammation and some chronic diseases. Many scientific authors conducted data analysis of the role of the gut microbiota in the development of autoimmune diseases and the possible ways of correction.

A number of issues concerning the interaction of macro- and microorganisms are being actively studied and require further clarification. Changes in the immune status of the human body, which occur during the restructuring of the gut microbiome in patients with autoimmune diseases, are important. Compensation of nutritional imbalance, gut microbiota, as well as physical activity adequate for age and living conditions, allows providing energy homeostasis and is a promising direction for preventing the development and reducing the rate of progression of autoimmune diseases.

Key words: gut microbiota, autoimmune diseases, immune dysfunction, homeostasis, probiotics, lifestyle modification

В настоящее время большой интерес для исследователей представляет микробиота кишечника (МК) как биологическая экосистема, которая имеет чрезвычайно сложную организацию, проживающая с человеком на протяжении всей жизни и влияющая на функционирование всех органов и систем. Микробиотические сообщества и макроорганизм находятся

в постоянном динамическом равновесии и через сигнальные пути связывают кишечник и центральную нервную систему [1].

Мозг находится в тесной взаимосвязи с кишечным сообществом, а МК имеет важное значение для нормального функционирования головного мозга [2]. Более 100 млн нервных клеток расположены между пищеводом и кишечником (это так называемая «кишечная нервная система») — второе по сложности скопление

нервных клеток в организме человека после мозга, связанное с ним общностью происхождения. Процесс коммуникации головного мозга с «кишечным мозгом» получил название «ось кишечник — мозг» (Gut-Brain Axis, GBA). Взаимодействие между мозгом и кишечником регулируется в том числе и МК в двух направлениях через молекулярную сеть, информируя центральную нервную систему о компонентах, проходящих через кишечник (белки, жиры, углеводы и витамины) [3]. Двухнаправленность взаимодействия подтверждена в экспериментальных работах на мышах при острой травме головного мозга, приводящей к дисбиозу, дисфункции кишечного барьера и снижению моторики желудочно-кишечного тракта. МК выступает в роли центрального регулятора иммунного гомеостаза, оказывая влияние на нейровоспалительный процесс и остаточный неврологический дефицит [4].

МК рассматривают как совокупность множества микробиоценозов, которые характеризуются определенным видовым составом и занимают тот или иной биотоп в организме человека. Согласно современным представлениям, выделено четыре основных биотопа: кожа, дыхательные пути, урогенитальная система и симбиотический микробиоценоз желудочно-кишечного тракта (60 % всей микробиоты), который является наиболее сложным и значимым для человека [5].

Исторический приоритет изучения роли микробиоты кишечника в здоровье человека принадлежит отечественному ученому И. И. Мечникову, Лауреату Нобелевской премии (1908 г.) В своих работах он впервые обратил внимание на роль МК в патогенезе ряда хронических заболеваний: «Микробы, нас заселяющие, определяют в должной степени наше духовное и физическое здоровье» ... «толстые кишки, служащие приютом вредным микробам, становятся источником отравления изнутри» [6].

Важным обстоятельством явилось то, что более 80 % представителей МК человека не растут на питательных средах. Это — некультивируемые бактерии, которые не могли быть идентифицированы обычными культуральными методами, в связи с чем изучение этого вопроса надолго приостановилось [7]. Существенные изменения в понимании происходящих процессов внутри организма произошли в начале XXI века, благодаря современным омиксным технологиям — геномике, транскриптомике, метагеномному секвенированию, метабиомике. Секвенирование метагеномов позволило расшифровать нуклеотидные последовательности генов бактериальной 16S рНК микроорганизмов, что дало возможность сформулировать современные представления о взаимодействии микро- и макроорганизмов [8—10].

С целью изучения микробиома человека в норме и патологии, а также его связи со здоровьем и болезнью, Национальным институтом здоровья США был инициирован Проект (2008—2013 гг.) [11]. Работа в этом направлении была продолжена (HMP2 — Human Microbiome Project), её целью стало дальнейшее изучение механизмов влияния микробиома матери на исходы беременности с применением мультиомиксных стратегий Multi-Omic Microbiome Study: Pregnancy Initiative (MOMS-PI). Другой проект (Meta-HIT Project — Metagenomics of the Human Intestinal Tract)

был инициирован Европейской комиссией (www.metahit.eu).

В результате проведенных масштабных исследований было выяснено, что в организме человека имеется 10 млн клеток, 100 триллионов бактерий и квадриллион вирусов. Общая масса всей микробиоты человека составляет от 1 до 3 % массы его тела. Популяционный состав превышает 7 тыс. штаммов. Из всех биоценозов человека микробиоценоз кишечника характеризуется наиболее выраженными индивидуальными различиями и разнообразием. Видовой состав МК меняется в различные периоды жизни, а типовой достаточно стабилен и генетически детерминирован. При этом общая функциональность сохраняется, что необходимо для поддержания основного набора физиологических функций [12]. Человеческий геном насчитывает 23 тыс. генов (1 %), а метагеном кишечника содержит более 8 млн уникальных бактериальных генов (99 %), т. е. бактериальных генов в человеке в 360 раз больше, чем человеческих [13, 14]. Таким образом, «человека нужно рассматривать комплексно, не как один организм, а как сложную биологическую систему — “супер-организм”, или “надорганизм” — гибрид человеческих и нечеловеческих клеток. Микробиота кишечника была признана главным источником здоровья, которая влияет на иммунную, нервную, эндокринную системы и метаболизм человека» — из книги М. Одена «Роды и эволюция Homo Sapiens, 2017 [15].

В исследованиях здоровых людей были обнаружены таксономические изменения в составе микробного сообщества в разных анатомических участках одного и того же человека, а также существенные изменения в одноименных локусах у разных людей. Отмечаются также значительные различия в количественном и качественном составе МК у мужчин и женщин [16]. Выявлены отличия состава и изменения соотношений МК в европейской и азиатской популяциях *Bacteroides/Firmicutes* (B/F) [17]. По доминированию фила можно говорить о существовании трех энтеротипов: *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus*.

Человеческий организм представлен сообществами прокариотических клеток в большей степени, чем эукариотических. У человека 80 % всей энергии образуется в митохондриях эукариотических клеток, 20 % всей энергии дают кишечные микроорганизмы. Таким образом, 90 % энергии, требуемой для функционирования клеток пищеварительного конвейера, дают именно кишечные бактерии. В работах некоторых авторов определена роль МК как «метаболического реактора», а также показано нарушение соотношений «вредных» и «полезных» бактерий в развитии ряда заболеваний человека [18].

Состав МК человека строго индивидуален, как и отпечатки пальцев. Большая часть микробиоты состоит из бактерий, относящихся к типам *Phyla Lactobacillum* (51 %), включая коккоиды и *Clostridium leptum* роды *Bacteroides Prevotella* (48 %), участвующие в регуляции метаболизма липидов и желчных кислот и поддерживающие гомеостаз энергетического обмена [19, 20]. Соотношение *Bacteroides/Firmicutes* (B/F) в Европейской популяции меняется с возрастом [21]. Другие, менее густонаселенные типы, составляют 1 % — протеобактерии, актинобактерии (включая роды

Bifidobacteria), *Fusobacteria*, *Spirocheetes*, *Verrucomicrobia Lentisphaerae* [22]. В мікробіоті преобладають бактерії *Aktinobacteria*, *Bacterioidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, і багато унікальних бактеріальних генів, що приводить до високої ступені функціональної избыточності [23—26].

Внутрення поверхність кишечника взрослого человека составляет 400 м² и содержит 80 % всех иммунокомпетентных клеток, а в каждом метре находится 10⁸ лимфоцитов. Микробиомы различных ниш организма связаны между собой и с МК, активно ведут борьбу за выживание. Комменсальные бактерии могут вытеснять патогенные и создавать барьер, блокирующий доступ патогенов к эпителию кишечника. Кроме того, комменсальные микроорганизмы продуцируют противомикробные соединения, в том числе иммунные, которые губительны для патогенных микроорганизмов и вредных соединений, а также нейротрансмиттеры, которые взаимодействуют с нервной системой и участвуют в регуляции транспорта в эпителии [27].

Биоразнообразие МК повышает устойчивость микробных сообществ в отношении различного рода экологических факторов как абиотических, так и биотических, в том числе и антропогенных. Стабильность (устойчивость) МК во многом определяется составом ее «ключевых» видов, составляющих так называемое «ядро микробиоты» [28, 29]. Колонизация авирулентными штаммами бактерий подавляет способность вирулентных штаммов к инфицированию. Эта стратегия может эффективно предотвращать прогрессирование инфекции. При различной локализации инфекционного процесса определяются различия в экспрессии цитокинов.

Помимо бактерий (10¹⁴) МК составляют вирусы (10¹⁵), грибы и простейшие, представленность которых в полной мере еще изучена недостаточно. При обследовании здоровых и больных людей были обнаружены вирусные сообщества (герпес-группы, папиллома-вирусы, бактериофаги) [30]. Грибы также являются неотъемлемой частью человеческого микробиома. Выявлены разнообразные сообщества грибов по всему организму человека, которые играют важную роль в поддержании иммунной функции [31].

Микробная экосистема обладает высокой степенью функциональной избыточности, биологический смысл которой — поддержание функциональной стабильности микробиоты, обеспечивающее ей предельные эволюционные преимущества в мутуалистических взаимоотношениях с организмом хозяина [32—35]. Это положение полностью согласуется с теорией функциональных систем академика П. К. Анохина: «Функциональная система есть динамически складывающаяся широкая распределенная система из разнородных физиологических образований, все части которой содействуют получению определенного полезного результата», т. е. когда одно звено утрачивает способность к саморегуляции, оно покрывается этой функциональной избыточностью других представителей микробиоты.

МК отвечает за разнообразную физиологическую активность, неврологическое развитие, энергетический гомеостаз, иммунную регуляцию, пищеварение и синтез ряда витаминов (группы В, А, D, Е, К, фолиевая

кислота, биотин, пантотеновая кислота) [36]. В нормальных физиологических условиях стабильность и разнообразие МК поддерживаются симбиотическими взаимоотношениями сотен видов бактерий с клетками макроорганизма, образующими своеобразную эубиотическую систему организма (интеграция метаболизма организма человека и его микробиоты) [37].

Благодаря детальному изучению роли отдельных представителей микробиоценоза кишечника, а также механизмов их совокупных эффектов на гомеостатические процессы макроорганизма, МК рассматривают как единую систему микробно-тканевого комплекса кишечника, которую образуют все микроорганизмы, живущие в кишечнике, слизевые волокна, слизь, гликокаликс, клетки стромы слизистой (фибробласты, лейкоциты, лимфоциты, нейроэндокринные клетки), а также клетки микроциркуляторного русла, соединительной ткани и нервные окончания вегетативной нервной системы.

Здоровая МК, производя нейроактивные медиаторы (серотонин, бутират и другие), помогает сохранить целостность кишечного барьера. В свете современных представлений, управление барьерной функцией эпителиальных клеток происходит посредством регуляции экспрессии белков плотных контактов и является потенциальной новой мишенью для лечения ряда хронических заболеваний мультифакторной природы [38, 39].

Целостность кишечного барьера имеет решающее значение для провоспалительного ответа и обеспечивается плотным соединением белков клаудина и окcludина, играющих важную роль в функционировании барьерной стенки слизистой оболочки кишечника в предотвращении воспаления [1]. Современные исследователи рассматривают МК как дополнительный многоклеточный, метаболически активный нейроэндокринноиммунный «орган», способный к самовосстановлению при изменениях, вызванных внешними факторами, и поддерживающий здоровье человека [40].

Взаимодействие микробиоты с эпителием кишечника в норме происходит через слизистый барьер (своеобразный «демпфер» — биопленки), а его повреждения приводят к непосредственному контакту микробиоты с эпителием кишечника. Это нарушает мукоцилиарный клиренс (разрушение биопленки), повреждает межклеточное пространство и активирует иммунокомпетентные клетки с последующим развитием воспаления [40]. Выявлены связи между микроповреждениями слизистой оболочки кишечника, её проницаемостью, активностью тучных клеток, межэпителиальных лимфоцитов, экспрессией генов и белков межклеточных плотных контактов [41]. Плотные межклеточные контакты — самый важный компонент конструкции клеток эпителия, представляющий барьерную функцию. Они регулируют проницаемость барьера и способны плотно герметизировать соединения между клетками [42]. Нарушение этих плотных контактов приводит к бактериальной транслокации, нарушению гематоэнцефалического барьера и запуску каскада воспалительных реакций. При этом тяжесть возникающих симптомов зависит от степени повреждения эпителиального барьера [43]. Здоровый микробиом обладает рядом механизмов, предупреждающих

развитие патологических процессов. В частности, симбиотическая микробиота способна за счет своих ферментных систем разрушать чужеродные белки, снижать воспалительные реакции, укреплять барьеры между местами обитания микробиоты и внутренней средой организма, а также регулировать иммунную систему в направлениях ее адекватных реакций.

В физиологическом состоянии (эубиоз) при возникновении инфекций, вызываемых инвазивными энтеробактериями, факторы врожденного иммунитета эффективно элиминируют данные патогены, что способствует заживлению поврежденной слизистой.

При дисбиозе взаимодействия макро- и микроорганизмов нарушаются и приводят к целому каскаду последствий: дисрегуляции воспалительного процесса, разбалансировке энергетического гомеостаза и развитию нейровоспаления [44]. При этом снижается видовое разнообразие МК, становится более высокой доза патобионтов за счет симбионтов и обилия провоспалительных штаммов, уменьшающих производство бутирата. Это способствует хроническому, слабому воспалению, которое поражает клеточную инфраструктуру слизистой и приводит к апоптозу как в кишечнике, так и в мозге. Передача сигналов, инициированная МК и её метаболитами, нарушает тонкий внутриклеточный баланс. Сигнальные каскады способствуют патогенезу многих хронических заболеваний, в том числе аутоиммунных [45]. Выяснено, что патогенные штаммы формируют так называемые «острова патогенности» — большие геномные области, которые кодируют основной спектр патогенности микроорганизмов. Интенсивность врожденного ответа хозяина на инфицирование, тяжесть заболевания и склонность к рецидивам определяются Toll-рецепторами (TLR) — особыми клеточными структурами, расположенными на мембране клеток во всех органах и системах [46]. Защитные факторы тканей (IgA, муцин, дефензины, кателицидин) формируют экзосомы — временные иммунные эффекторы, которые способствуют защите тканей хозяина. В развитии инфекции решающую роль играет образование инфламмасом (NLRP3), провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18. Инфламмасома — особый белковый комплекс в макрофагах и нейтрофилах, который приводит к запуску воспалительной реакции при контакте клетки с микроорганизмами [46]. Модуляцию образования инфламмасомы иницируют бактериальные и вирусные эффекторы. Именно этот механизм может предотвратить развитие или устранить инфекцию [47]. Сигналы о проникновении инфекции в клетку распознают TLR, при этом они активируют каспазу-1 и запускают образование провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18. Инфламмасома поддерживает воспаление даже после регресса клинических симптомов. В результате основное поражение связано не только и не столько с действием бактерий, сколько с развитием местной воспалительной реакции с наличием инфламмасом [48].

Изменение МК можно рассматривать в качестве одного из триггеров формирования аутоиммунного воспаления. Предполагается, что развитие аутоиммунного воспаления может быть связано с нарушением функциональной активности регуляторных Т-лимфоцитов (Treg). Существенную роль играет повышенная функциональная активность Th-1 и Th-17 —

лимфоцитов, которые в последующем продуцируют такие цитокины как IFN- γ , TNF- α и IL-23. При этом ключевым дефектом является нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров дендритными клетками, что приводит к активации Th-1, Th-2 и Th-17 адаптивных субпопуляций лимфоцитов [46].

Имеются данные о влиянии отдельных микроорганизмов на функциональную активность различных адаптивных субпопуляций Т-лимфоцитов. Так, например, род *Candidatus Arthromitus*, грамположительный микроорганизм, относящийся к классу *Clostridium*, может стимулировать дифференцировку Th-17 лимфоцитов, которые, в свою очередь, секретировав IL-17, привлекают в слизистую оболочку кишечника нейтрофилы и макрофаги. С другой стороны, данные бактерии также стимулируют плазматические клетки, которые синтезируют IgA, блокирующий бактериальные антигены в слизистой оболочке кишечника и предупреждают возможную инфильтрацию и локальное воспаление посредством поддержания баланса бактерий-комменсалов [46]. Также было показано, что присутствие грамотрицательной бактерии *Bacteroides thetaiotaomicron* приводит к уменьшению воспаления путем усиленного выведения из ядра вещества RelA, субъединицы ядерного фактора *kappa B* (NF- κ B), которое обладает провоспалительными свойствами, повышающими транскрипцию генов при внутриядерной локализации [46]. Данный белковый комплекс относится к рецептору, ответственному за противовоспалительные свойства 5-аминосалициловой кислоты. В свою очередь, такие микроорганизмы, как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides fragilis* индуцируют созревание регуляторных Т-лимфоцитов в *lamina propria* кишечника, стимулируя выработку иммуносупрессивного цитокина IL-10 [46]. Доказана достоверная связь низкого уровня *Faecalibacterium prausnitzii* с высокими уровнями провоспалительных цитокинов. *Faecalibacterium prausnitzii* обладает противовоспалительным действием, так как вырабатывает метаболиты, подавляющие активность фактора NF- κ B, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа и отвечает за продукцию цитокинов, что приводит к снижению секреции провоспалительных цитокинов, таких как IL-8, IL-12 и IFN- γ , и увеличивает секрецию противовоспалительного цитокина IL-10 [46].

В настоящее время в патогенезе аутоиммунных заболеваний активно обсуждается роль генетических факторов, детерминирующих предрасположенность к их развитию, что приводит к формированию хронического воспаления.

В работе Caspi R. R., et al., 2015, показано, что МК является триггером тяжелых воспалительных заболеваний сосудистой оболочки глаз — аутоиммунных увеитов, зачастую с хроническим рецидивирующим характером течения, приводящим к снижению зрения и слепоте. Парадокс заболевания заключается в том, что глаз, являясь «забарьерным» органом, изолирован от иммунной системы организма гематофтальмическим барьером, вследствие чего не обладает иммуногенным потенциалом. Результаты исследований на животных с аутоиммунным увеитом показали, что активация увеоретинальных Т-лимфоцитов в кишечнике коррелирует с развитием аутоиммунного

уевита [50]. Авторы отмечают, что огромное разнообразие синантропных бактерий, которое составляет комменсальную микробиоту, способно продуцировать специфические маркеры тканей-мишеней. Поэтому можно предположить их весомую роль в качестве триггеров в развитии и других аутоиммунных заболеваний [50, 51].

В исследованиях 2018 года показано, что бактерии из тонкого кишечника могут попадать в другие органы и ткани, вызывая аутоиммунный ответ. Развитие аутоиммунных заболеваний связано с бактериями кишечника *Enterococcus gallinarum*, способными вызывать аутоиммунный ответ тогда, когда они выходят из кишечника [18, 44]. Они вызывают также такие заболевания, как системная красная волчанка и аутоиммунная болезнь печени. Другое исследование показало, что наличие бактерий *Lactobacillus* в кишечнике животных с волчанкой было связано со снижением выраженности её симптомов, а присутствие бактерий *Lachnospiraceae* обуславливало их усиление [53]. Результаты этих исследований показали, что использование про- и пребиотиков приводило к изменениям дисбиоза кишечника и снижало выраженность симптомов волчанки.

МК также влияет на развитие тяжелого хронического аутоиммунного заболевания рассеянный склероз (РС), при котором поражаются миелиновые волокна головного и спинного мозга. Авторы исследования (Rothammer Weit, et al., 2016) считают, что бактерии, живущие в кишечнике, могут дистанционно воздействовать на активность клеток головного мозга, которые контролируют воспаление и нейродегенерацию [54]. На моделях РС они показали, что изменения в рационе питания и состава микробиоты могут оказывать влияние на астроциты, приводя к нейродегенерации. Некоторые из метаболитических производных триптофана (индол) действуют на молекулярный путь, который позволяет астроцитам останавливать аутоиммунные реакции в мозге. В пробах крови пациентов с РС авторы исследования обнаружили снижение уровня триптофана, который синтезируется МК из аминокислот пищи, и, поступая в кровь, достигает головного мозга. Таким образом, МК может дистанционно управлять процессами воспаления в мозге [54].

Исследования Sekanaviciute E. и соавт. (2017) показали, что у больных с РС в кишечнике отмечается повышение количества бактерий определенных видов (*Acinetobacter* и *Akkermansia*) в 4 раза, по сравнению с контрольной группой, и их присутствие приводит к воспалению [55]. Авторы отмечают, что бактерии из кишечника больных с РС блокируют производство IL-10, уменьшающего воспалительную реакцию. Изменяя видовой состав бактерий кишечника пациента, возможно остановить прогрессирование РС [54, 55].

Накопление этих данных позволило сформировать новую парадигму оказания помощи пациентам, не повреждая микробиому. Исследования, указывающие на значимую роль МК в формировании аутоиммунного воспаления, диктуют необходимость в проведении **программ реабилитации**, направленных на восстановление нормального количественного и качественного состава МК. Медицина сегодняшнего дня все больше ориентируется на иммуномодуляцию как более естественную и эффективную тактику,

имеющую перспективы в этом подходе. Все большую роль отводят применению пробиотиков, обладающих иммуномодулирующими свойствами. В частности, лечение некоторыми пробиотиками на основе лактобацилл приводило к облегчению клинических симптомов аутоиммунного энцефаломиелита и снижению воспаления. Ингибирование пробиотиками патогенных бактерий способствовало укреплению кишечного барьера и предупреждению проникновения патобионтов за пределы кишечника [55]. Показаны также перспективы использования пробиотиков при сахарном диабете 1 типа, который в 90 % случаев характеризуется сверхактивным иммунным ответом. Прием пробиотиков при сахарном диабете 1 типа может регулировать иммунный ответ, снижая выраженность воспаления, предупреждая деструкцию β -клеток поджелудочной железы, стимулируя продукцию инсулина [58]. Восьминедельный прием прототипов, содержащих бифидобактерии и лактобациллы, оказывал благоприятное влияние на состояние больных РС [52]. Отдельные исследования показали, что пробиотики могут быть полезными при лечении кожных заболеваний аутоиммунной природы, таких как псориаз [57]. Выбор пробиотиков для пациентов с аутоиммунными заболеваниями нужно производить с *большой тщательностью*. Штаммы, обладающие иммунорегуляторными свойствами, нередко встречаются среди бифидобактерий, пропионовокислых бактерий и лактобацилл. Прием пробиотиков, содержащих комплекс бактерий, позволяет защитить больные органы от дальнейшего повреждения и помочь организму восстановить нормальные функции иммунной системы. Использование мультипробиотиков насыщает организм витаминами, антиоксидантами и другими соединениями, способствующими восстановлению иммунных функций [58, 59].

Помимо пробиотиков важную роль играют *энтеросорбенты*, способные связывать и выводить из желудочно-кишечного тракта вредные соединения, препятствуя их дизрегулирующему воздействию на иммунную систему и проникновению во внутренние органы.

Также показан противовоспалительный эффект *компонентов растительной пищи*. Лиганды, связывающиеся с акриловыми рецепторами (ACE-2): флавоноиды и полифенолы стимулируют выработку IL-2. Интестинальная микробиота связывается с ACE-2 и участвует в выработке противовоспалительных молекул. Триптофан и короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат и бутират) активируют серпентины, приводящие к противовоспалительным эффектам.

Недавние исследования показали, что регулярные *физические нагрузки* способствуют нормализации состава МК. Физические упражнения увеличивают количество полезных микроорганизмов, видовое разнообразие микрофлоры, а также способствуют развитию симбиотических бактерий [60].

Таким образом, накопление знаний о МК является важным для понимания её функций в организме. При выраженных изменениях видового разнообразия происходят необратимые поломки гомеостаза макроорганизма, приводящие к развитию ряда хронических заболеваний с тяжелым течением. Изучение динамических изменений МК является основой для разработки

перспективной терапии, направленной на восстановление биоразнообразия микроорганизмов. Модификация образа жизни, направленная на сбалансированное питание и двигательную активность, а также включение в состав комплексной терапии средств оздоровления симбиотической микрофлоры с доказанной эффективностью, может значительно повысить результативность лечения и облегчить состояние больных с аутоиммунными заболеваниями и снизить темпы прогрессирования заболевания.

Список литературы

1. Гриневиц В. Б., Захарченко М. М. Современные представления о значении кишечного микробиоценоза человека. Способы коррекции его нарушений // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2003. № 3. С. 13—20.
2. Computational profiling of the gut-brain axis: microflora dysbiosis insights to neurological disorders / Dovrolis N., Kolios G., Spyrou G. M., Maroulakou I. // Briefings in Bioinformatics. 2017. Nov. 27. Vol. 20, Issue 3. P. 825—841. DOI: <https://doi.org/10.1093/bib/bbx154>.
3. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota central and enteric nervous systems / M. Carabotti, A. Scirocco, M. A. Maselli, C. Severi // *Ann Gastroenterol*. 2015. No. 28 (2). P. 203—209. PMID: 25830558.
4. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke / V. Singh, S. Roth, G. Llovera [et al.] // *J. Neurosci*. 2016. Jul 13; 36 (28): 7428—7440. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016).
5. Lederberg J. and McCray A. 'Ome Sweet 'Omics — A Genealogical Treasury of Words // *The Scientist*. 2001. No. 15 (7). P. 8. URL: <https://lhncbc.nlm.nih.gov/publication/lhncbc-2001-047>.
6. Мечников И. И. Этюды оптимизма. 2-е изд. М., 1909. 282 с., ил. (на фр. яз. 1907).
7. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease / D. Gevers, S. Kugathasan, L. A. Denson [et al.] // *Cell Host & Microbe*. 2014. Vol. 15, Issue 3. P. 382—392. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.02.005>.
8. Белобородова Н. В. Метаболизм микробиоты при критических состояниях (обзор и постулаты) // *Общая реаниматология*. 2019. Т. 15, № 6. С. 62—79. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-6-62-79>.
9. Berg R. D. The indigenous gastrointestinal microflora // *Trend Microbiol*. 1996. No. 4 (11). P. 430—435. DOI: [10.1016/0966-842x\(96\)10057-3](https://doi.org/10.1016/0966-842x(96)10057-3).
10. Kelly D., Mudler I. E. Microbiome and immunological interaction // *Nutr. Rev*. 2012. No. 70. C. 18—30. DOI: [10.1111/j.1753-4887.2012.00498](https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00498).
11. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Human Microbiome Project Consortium // *Nature*. 2012 Jun 13. 486 (7402). P. 207—214. DOI: [10.1038/nature11234](https://doi.org/10.1038/nature11234).
12. Mandal R. S., Saha S., Das S. Metagenomic surveys of gut microbiota // *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. 2015. Vol. 13, Issue 3. P. 148—158. DOI: [10.1016/j.gpb.2015.02.005](https://doi.org/10.1016/j.gpb.2015.02.005).
13. Iannitti T., Palmieri B. Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice // *Clin. Nutr*. 2010 Dec. No. 29 (6). C. 701—725. DOI: [10.1016/j.clnu.2010.05.004](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.05.004).
14. Host-gut microbiota metabolic interactions / J. K. Nicholson, E. Holmes, J. Kinross [et al.] // *Science*. June 2012. 336 (6086): 1262—7. DOI: [10.1126/science.1223813](https://doi.org/10.1126/science.1223813).
15. Оден М. Роды и эволюция Homo Sapiens (Childbirth and the evolution of Homo sapiens, 2014) / пер. с англ. М.: Изд-во Назаровых, 2016. 200 с. URL: <https://www.livelib.ru/book/1001263854-rody-i-evolyutsiya-homo-sapiens-mishel-oden>.
16. Prostor L. M. The Human Microbiome Project in 2011 and beyond // *Cell Host & Microbe*. 2011. Vol. 10. Issue 4. P. 287—291. DOI: [10.1016/j.chom.2011.10.001](https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.10.001).
17. Tyakht A. V., Kostyukova E. S., Govorun V. M. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia // *Nature Communications*. 2013. Vol. 4, Article number: 2469. DOI: [10.1038/ncomms3469](https://doi.org/10.1038/ncomms3469).
18. Черневская Е. А., Белобородова Н. В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор) // *Общая реаниматология*. 2018. Т. 14. № 5. С. 96—119. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-5-96-119>.
19. Qin J., Li R., Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature*. 2010. Vol. 464. P. 59—65. DOI: [10.1038/nature08821](https://doi.org/10.1038/nature08821).
20. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. A. Mahowald [et al.] // *Nature*. 2006. Vol. 444. P. 1027—1031. DOI: [10.1038/nature05414](https://doi.org/10.1038/nature05414).
21. The Firmicutes/Bacteroides ratio of the human microbiota changes with age / D. Mariat, O. Firmesse, F. Levenez [et al.] // *BMC Microbiology*. 2009. Vol. 9. Article number: 123. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-123>.
22. Rajilić-Stojanović M., Smidt H., De Vos W. M. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited // *Environmental Microbiology*. 2007. Vol. 9, Issue 9. P. 2125—2136. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2007.01369.x>.
23. Gut microbiota in health and disease / I. Serikov, S. L. Russell, L. C. M. Antunes and B. B. Finlay // *Physiol Rev*. 2010. Vol. 90, No 3. P. 859—904. DOI: [10.1152/physrev.00045.2009](https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009).
24. Cho I. & Blaser M. J. The human microbiome: at the interface of health and disease // *Nature Reviews Genetics*. 2012. Vol. 13. C. 260—270. DOI: [10.1038/nrg3182](https://doi.org/10.1038/nrg3182).
25. A metagenomic insight into our gut's microbiome / P. Lepage, M. C. Leclerc, M. Joossens [et al.] // *Gut*. 2013 Jan; 62 (1): 146—58. DOI: [10.1136/gutjnl-2011-301805](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301805). Epub 2012 Apr 23. DOI: [10.1136/gutjnl-2011-301805](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301805).
26. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. A. Mahowald [et al.] *Nature*. 2006. Dec 21; 444 (7122): P. 1027—31. DOI: [10.1038/nature05414](https://doi.org/10.1038/nature05414).
27. Барышникова Н. В. Генетические особенности *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 7. С. 80—82. URL: eLIBRARY ID: 33601124.
28. The microbiome of the urinary tract — a role beyond infection / S. A. Whiteside, H. Razvi, S. Dave [et al.] // *Nature Reviews Urology*. 2015. No. 12. P. 81—90. DOI: [10.1038/nrurol.2014.361](https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.361).
29. Ley R. E., Peterson D. A., Gordon J. I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine // *Cell*. 2006 Feb 24. Vol. 124 (4). P. 837-848. DOI: [10.1016/j.cell.2006.02.017](https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.017).
30. Martínez I., Muller C. E., Walter J. Long-term temporal analysis of the human fecal microbiota revealed a stable core of dominant bacterial species // *PLoS One*. 2013 Jul 16; 8 (7): e69621. DOI: [10.1371/journal.pone.0069621](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069621).
31. The human urine virome in association with urinary tract infections / T. M. Santiago-Rodriguez, M. Ly, N. Bonilla and D. T. Pride // *Front. Microbiol*. 2015. Jan 23; 6: 14. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00014>.
32. Ackerman A. L., Underhill D. M. The mycobiome of the human urinary tract: potential roles for fungi in urology // *Ann Transl Med*. 2017 Jan; 5 (2): P. 31. DOI: [10.21037/atm.2016.12.69](https://doi.org/10.21037/atm.2016.12.69).
33. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? / N. Oltmann, H. Smidt, W. M. de Vos, C. Belzer // *Front Cell Infect Microbiol*. 2012. Vol. 9, no. 2. P. 104. DOI: [10.3389/fcimb.2012.00104](https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00104).
34. Макарова С. Г., Броева М. И. Влияние различных факторов на ранние этапы формирования кишечной микробиоты // *Педиатрическая фармакология*. 2016. Т. 13, № 3. С. 270—282. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v13i3.1577>.
35. A core gut microbiome in obese and lean twins / P. J. Turnbaugh, M. Hamady, T. Yatsunenko [et al.] // *Nature*. 2009 Jan 22; 457 (7228): 480—484. DOI: [10.1038/nature07540](https://doi.org/10.1038/nature07540).
36. Dethlefsen L., McFall-Ngai M. & Relman D. A. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism

and disease // *Nature*. 2007 Oct. Vol. 449 (7164). P. 811—8. DOI: 10.1038/nature06245.

37. Everard A., Cani P. D. Gut microbiota and GLP-1 // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2014 Sep. Vol. 15 (3). P. 189—196. DOI: 10.1007/s11154-014-9288-6.

38. Ohnmacht C. Microbiota, regulatory T cell subsets, and allergic disorders // *Allergo Journal International*. 2016. Vol. 25 (5). P. 114—123. DOI: 10.1007/s40629-016-0118-0.

39. Oshima T. & Miwa H. Gastrointestinal mucosal barrier function and diseases // *J Gastroenterology*. 2016. Vol. 51 (8). P. 768—778. DOI: 10.1007/s00535-016-1207-z.

40. Farré R., Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders // *Handb Exp Pharmacol*. 2017. Vol. 239. P. 193—217. DOI: 10.1007/164_2016_107.

41. Pathobiont release from dysbiotic gut microbiota biofilms in intestinal inflammatory diseases: a role for iron? / A. G. Buret, J.-P. Motta, T. Allain [et al.] // *J Biomed. Sci*. 2019. Vol. 26 (1). P. 1. DOI: 10.1186/s12929-018-0495-4.

42. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations / C. Martínez, M. Vicario, L. Ramos [et al.] // *Am J Gastroenterol*. 2012 May. 107 (5). P. 736—746. DOI: 10.1038/ajg.2011.472.

43. Марков А. Г., Вешнякова А. Ю., Круг С., Милац С. Экспрессия белков плотных контактов в эпителии тонкой кишки крысы // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2007. Т. 93. № 9. С. 1043—1054. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9603019>.

44. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения / А. И. Парфенов, Н. И. Белостоцкий, С. Р. Дбар [и др.] // *Эффективная фармакотерапия*. 2018. № 16 (2). С. 20—27. eLIBRARY ID: 35192164.

45. Noble E. E., Hsu T. M., and Kanoski S. E. Gut to brain dysbiosis: mechanisms linking western diet consumption, the microbiome and cognitive impairment // *Front. Behav. Neurosci*. 2017. No. 11. P. 9. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00009>.

46. The Gut Microflora and its Metabolites Regulate the Molecular Crosstalk between Diabetes and Neurodegeneration / S. Westfal, N. Lomis, S. P. Singh [et al.] // *J Diabetes Metab*. Vol. 6. Issue 8 P. 1—16. DOI: 10.4172/2155-6156.1000557.

47. Роль микробиоты в формировании аутоиммунного воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника / Данилова Н. А., Валеева А. Р., Абдулхаков С. Р. [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. № 7 (143). С. 121—125. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30507329>.

48. POH-1 deubiquitinates pro-interleukin-1 β restricts inflammasome activity / Li Zhang, Yun Liu, Boshi Wang [et al.] // *Nat Commun*. 2018 Oct 12; 9 (1): 4225. DOI: 10.1038/s41467-018-06455-z.

49. Cassel S. L., Sutterwala F. S. Sterile inflammatory responses mediated by the NLRP3 inflammasome // *Eur J Immunol*. 2010 Mar. No. 40 (3). P. 607—611. DOI: 10.1002/eji.200940207.

50. Caspi R. R. A look at autoimmunity and inflammation in the eye // *J Clin Invest*. 2010. 120: 3073—83. DOI: <https://doi.org/10.1167/iov.15-17280>.

51. Microbiota-Dependent Activation of an Autoreactive T Cell Receptor Provokes Autoimmunity in an Immunologically Privileged Site / R. Horai, C. R. Zárate-Bladés, P. Dillenburg-Pilla [et al.] // *Immunity*. 2015. Aug 18. 43 (2). P. 343—353. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.07.014.

52. Состав микробиоты кишечника и популяций циркулирующих Th-клеток у пациентов с рассеянным склерозом / И. Н. Абдурасулова, Е. А. Тарасова, И. В. Кудрявцев [и др.] //

Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9. № 3—4. P. 504—522. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-3-4-504-522>.

53. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция / Ардатская М. Д., Бельмер С. В., Добрица В. П. [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2005. № 5. С. 13—50.

54. Type 1 interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte and Central nervous System inflammation via the aryl hydrocarbon receptor / W. Rothhammer, I. D. Maccanfroni, L. Bunsie [et al.] // *Nature medicine*. 2016 Jun; 22 (6): 586—597. DOI: 10.1038/nm.4106.

55. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T-cells and exacerbate symptoms in mouse models / E. Cekanaviciute, B. V. Yoo, T. F. Runia [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017 Oct 3. Vol. 114 (40). P. 10713—10718. DOI: 10.1073/pnas.1711235114.

56. Лившиц Карлос, Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А. Влияние кишечного микробиома в норме и патологии на здоровье человека // *Медицинский Совет*. 2017. № 1. С. 155—159. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-155-159>.

57. Мунблит Д. Б., Корсунский И. А. Про- и пребиотики в профилактике лечения аллергических заболеваний // *PMЖ*. 2016. № 6 (1). С. 354—357.

58. Гриневиц В. Б., Сас Е. И., Ефимов О. И., Щербина Н. Н. Коррекция дисбиоза кишечника — фактор преодоления инсулинорезистентности // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009. № 19 (1, Прил. 33). С. 90—91.

59. Бурева С. А. Необходимость применения метабиотиков в комплексной терапии больных с кандидозом органов пищеварительного тракта // *PMЖ*. 2015. № 19. С. 1179.

60. Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effect / V. Monda, I. Villano, A. Messina [et al.] // *Oxid Med Cell Longev*. 2017. No. 383. P. 1972. DOI: 10.1155/2017/3831972.

Надійшла до редакції 02.07.2020

ТЕРЕЩЕНКО Людмила Павлівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків, Україна; e-mail: tereshchenkoLP@gmail.com

ВОЛОШИНА Наталія Петрівна, доктор медичних наук, професор, науковий керівник відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу ДДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: proapril@gmail.com

TERESHCHENKO Liudmyla, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Autoimmune and Degenerative Diseases of Nervous System. Center of Multiple Sclerosis of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: tereshchenkoLP@gmail.com

VOLOSHYNA Nataliya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Autoimmune and Degenerative Diseases of Nervous System. Center of Multiple Sclerosis of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: proapril@gmail.com